N°59 - JUIN 2014

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper LUXEMBOURG

DOSSIER
Ortho & Rhumato



EXPERT DU MOIS

Dr Adrien Wijne





Gagnez des DVD de la trilogie Stockholm, des livres de jeux,
Pour tous ceux qui en ont marre de la politique et du football.



1. Dénomination du médicament Enterol 250 mg, poudre pour suspension buvable ; Enterol 250 mg, gélules ; *Saccharomyces boulardii* 2. Composition qualitative et quantitative Enterol 250 mg, poudre pour suspension buvable : Chaque sachet-dose de poudre pour suspension buvable contient 250 mg de *Saccharomyces boulardii* sous forme lyophilisée (soit au minimum 6 x 10^9 cellules reviviscentes au moment de la fabrication et 1 x 10^9 cellules lyophilisées reviviscentes à la date de péremption). Enterol 250 mg, gélules : Chaque gélule contient 250 mg de *Saccharomyces boulardii* sous forme lyophilisée (soit au minimum 6 x 10^9 cellules reviviscentes au moment de la fabrication et 1 x 10^9 cellules lyophilisées reviviscentes à la date de péremption). 3. Forme pharmaceutique Enterol 250 mg, poudre pour suspension buvable : Poudre pour suspension buvable. Enterol 250 mg, gélules : Gélule. 4.1. Indications thérapeutiques Prévention de la diarrhée associée à l'antibiothérapie à large spectre chez des sujets prédisposés à développer une diarrhée à *Clostridium difficile* ou rechute de diarrhée à *Clostridium difficile*. *Traitement des diarrhées aiguës chez les enfants jusqu'à 12 ans, en complément de la réhydratation orale. 4.2. Posologie et mode d'administration Posologie : Adulte : 2 à 4 gélules ou 2 à 4 sachets-doses par jour, en 2 prises ; Enfant : 2 gélules ou 2 sachets-doses par jour, en 2 prises. Mode d'administration : Gélules : avaler avec un peu d'eau. Sachets-doses : diluer la poudre dans un verre d'eau. Durée du traitement : Prévention des récurrences ou rechute de diarrhée à *Clostridium difficile* : 4 semaines. Traitement de la diarrhée en complément à la réhydratation orale chez l'enfant : 1 semaine. 4.3. Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Patients porteurs d'un cathéter veineux central. Allergie aux levures, spécialement *Saccharomyces boulardii*. 4.8. Effets indésirables Les effets indésirables sont classés ci-dessous par système-organe et par fréquence comme définies ci-après : très fréquents (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1.000, < 1/100), rares (≥ 1/10.000, < 1/1.000), très rares (< 1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations Très rares : fièvre lors de fongémie à *Saccharomyces boulardii*, mycose à *Saccharomyces boulardii*. Affections du système immunitaire Très rare : choc anaphylactique. Affections vasculaires Très rare : choc anaphylactique. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Très rare : dyspnée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très rares : prurit, exanthème, Œdème de Quincke. Affections gastro-intestinales Très rares : constipation, épigastralgies, météorisme abdominal (épigastralgies et météorisme abdominal ont été observés lors d'études cliniques). Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très rares : soif. 7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marche BIOCODEX Benelux NV/SA ; Rue des Trois Arbres, 16A – 1180 Bruxelles – BELGIQUE – Tél : 0032(0)23704790 8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marche Enterol 250 mg, poudre pour suspension buvable : BE 269026 ; Enterol 250 mg, gélules en flacon en verre : BE 269035 ; Enterol 250 mg, gélules en plaquette thermoformée : BE 397896 9. Date de premiere autorisation /de renouvellement de l'autorisation Date de première autorisation : 22 novembre 2004 ; Date de dernier renouvellement : 23 avril 2010 10. Date de mise a jour/approbation du texte Mise à jour : 10/2010 ; Approbation : 08/2011 ; MODE DE DELIVRANCE : DELIVRANCE LIBRE

BIOCODEX Benelux

JANVIER 2014

Puisque le temps n'est pas élastique



Sachant que le pays compte X praticiens et que chaque praticien voit sur rendez-vous Y patients par jour, quel est le délai raisonnable et acceptable pour pouvoir consulter son spécialiste – ou son généraliste – préféré ?

Derrière cette question en boutade, il y a une réelle interrogation: comment nos pays vont-ils pouvoir soigner de plus en plus de patients, de plus en plus âgés, de moins en moins tolérants aux dysfonctionnements de leurs organismes, avec de moins en moins de médecins ? A fortiori lorsque ces derniers ont sciemment décidé de ne plus confondre l'art de guérir avec un sacerdoce.

Une approche purement rationnelle de cette quadrature du cercle nous montre que les solutions sont limitées. Soit on augmente le nombre de médecins – mais encore faut-il le vouloir et le pouvoir, soit on admet que certaines tâches pourraient avantageusement être déléguées à des collègues des disciplines paramédicales. On pourrait aussi décider de limiter l'accès aux soins aux plus âgés ou aux plus faibles – pour ne pas parler de «limiter les frais», mais postulons que ce n'est pas la voie de choix, quoique des voix se fassent entendre en ce sens.

On peut donc conclure que c'est de la pluridisciplinarité que viendra la solution. Et dans cette équipe de soins de demain, de plus en plus c'est au patient que reviendra une part de sa propre prise en charge. La tendance est inexorable et l'investissement de sociétés visionnaires comme Apple dans les futurs développements de la santé personnelle en apporte la confirmation. Aux professionnels de s'y préparer aussi.

Dr Eric Mertens



Rédacteur en chef
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Rédaction web
Céline Buldgen
cbuldgen@dsb.lu

Photographe Semper
Luc Deflorenne
www.lucphoto.lu

Ont collaboré à ce numéro
Dr C. Bieva, Dr A. Chioti, Dr R. Dehesbaye, Dr H. Kugener, Dr J. Lasoudris Laloux, Dr C. Leroy, Samuel, E. Werber

Production et impression
Sacha Design s.à.r.l.
contact@sacha.lu

Semper Luxembourg est imprimé sur du papier certifié issu de la gestion responsable des forêts.



www.dsb.lu



DSB Communication s.a.
Société anonyme au capital de 31.000 €
Adm. responsable: Dr Corinne Rosman
15-17 avenue Guillaume - 1651 Luxembourg
Fax +352 26 25 61 63
R.C.S. Luxembourg B 110.223
Autorisation d'établissement N°123743

Chargée de relations
Micheline Legrand
Tél. + 352 27 86 01 89
mlegrand@dsb.lu

Directeur général
Dr Eric Mertens
Tél. + 352 27 86 01 87
drmertens@dsb.lu

P.P. € 2 083,55

For patients with cystic fibrosis

Pa treatment has gone wireless*

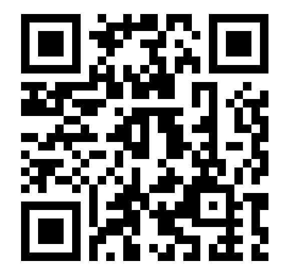
DENOMINATION DU MEDICAMENT. TOBI Podhaler 28 mg poudre pour inhalation en gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque gélule contient 28 mg de tobramycine. **FORME PHARMACEUTIQUE.** Poudre pour inhalation en gélule. Gélules incolores transparentes contenant une poudre blanche à pratiquement blanche, avec « NVR AVCI » imprimé en bleu sur une partie de la gélule et le logo de Novartis imprimé en bleu sur l'autre partie de la gélule. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES.** TOBI Podhaler est indiqué pour le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION. Posologie.** La posologie de TOBI Podhaler est identique pour tous les patients dans la tranche d'âge approuvée, quel que soit leur âge ou leur poids. La posologie recommandée est de 112 mg de tobramycine (4 gélules de 28 mg), administrées deux fois par jour pendant 28 jours. TOBI Podhaler est pris en cycles alternés de 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement. Les deux doses (de 4 gélules chacune) doivent être inhalées à un intervalle le plus proche possible de 12 heures et cet intervalle ne doit pas être inférieur à 6 heures. Si le patient oublie de prendre une dose et qu'il doit prendre la dose suivante dans 6 heures ou plus, il doit la prendre dès que possible. Sinon, le patient doit attendre la prochaine dose et ne pas inhaler plus de gélules pour compenser la dose qu'il a oublié de prendre. Le traitement par TOBI Podhaler doit être poursuivi de manière cyclique aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique du traitement par TOBI Podhaler pour le patient en tenant compte du fait qu'aucune donnée de tolérance à long terme n'est disponible pour TOBI Podhaler. En cas de détérioration clinique évidente de la fonction pulmonaire, un traitement anti-pseudomonal supplémentaire ou alternatif devra être envisagé. **Populations particulières.** *Sujets âgés (≥65 ans).* Les données disponibles dans cette population sont insuffisantes pour recommander ou non une adaptation posologique. *Patients présentant une insuffisance rénale.* La tobramycine est principalement éliminée dans les urines sous forme inchangée et la fonction rénale devrait modifier l'exposition à la tobramycine. Les patients avec un taux de créatininémie de 2 mg/dl ou plus et un taux d'urée sanguine de 40 mg/dl ou plus n'ont pas été inclus dans les études cliniques et aucune donnée n'est disponible dans cette population pour recommander ou non une adaptation posologique de TOBI Podhaler. TOBI Podhaler devra être prescrit avec prudence chez les patients présentant des troubles connus ou suspectés de la fonction rénale. *Patients présentant une insuffisance hépatique.* Aucune étude n'a été conduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La tobramycine n'étant pas métabolisée, l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'effet sur l'exposition à la tobramycine. *Patients ayant eu une transplantation d'organe.* Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de TOBI Podhaler chez des patients ayant eu une transplantation d'organe. Il ne peut être recommandé ou non une adaptation posologique pour les patients ayant eu une transplantation d'organe. **Enfants de moins de 6 ans.** La sécurité et l'efficacité de TOBI Podhaler chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration.** TOBI Podhaler est administré par inhalation orale à l'aide de l'inhalateur Podhaler. Il ne doit être administré par aucune autre voie et au moyen d'aucun autre inhalateur. Il convient d'aider les enfants qui débutent un traitement par TOBI Podhaler, notamment les enfants âgés de 10 ans ou de moins de 10 ans, et de continuer de les surveiller jusqu'à ce qu'ils soient capables d'utiliser seuls et correctement l'inhalateur Podhaler. Les gélules de TOBI Podhaler ne doivent pas être avalées. Chaque gélule de TOBI Podhaler doit être inhalée avec deux manœuvres d'inspiration suivie d'apnée et doit être contrôlée afin de s'assurer qu'elle est vide. Lorsque les patients reçoivent plusieurs médicaments inhalés différents et une kinésithérapie pulmonaire, il est recommandé que TOBI Podhaler soit administré en dernier lieu. **CONTRE-INDICATIONS.** Hypersensibilité à la substance active et à tout aminoside, ou à l'un des excipients. **EFFETS INDESIRABLES. Résumé du profil de sécurité d'emploi :** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude clinique principale de sécurité contrôlée, avec TOBI Podhaler versus comparateur actif (TOBI, solution de tobramycine pour inhalation par nébuliseur) chez des patients atteints de mucoviscidose présentant une infection à *P. aeruginosa* ont été une toux, des troubles pulmonaires, une toux productive, une fièvre, une dyspnée, des douleurs oropharyngées et une dysphonie. Dans l'étude avec TOBI Podhaler contrôlée versus placebo, les effets indésirables dont la fréquence rapportée a été plus élevée avec TOBI Podhaler qu'avec le placebo ont été des douleurs laryngopharyngées, une dysgueusie et une dysphonie. Aucune donnée de sécurité à long terme n'est disponible pour TOBI. Les effets indésirables rapportés avec TOBI Podhaler ont été, dans leur grande majorité, d'intensité légère ou modérée et leur intensité n'a apparemment pas été différente entre les cycles ou entre l'ensemble de l'étude et les périodes avec traitement. **Tableau de synthèse des effets indésirables :** Au total, 395 patients atteints de mucoviscidose présentant une infection à *P. aeruginosa* ont été traités par TOBI Podhaler deux fois par jour dans les deux études de phase III contrôlées : 308 dans l'étude principale de sécurité d'emploi contrôlée versus comparateur actif (TOBI, tobramycine 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur) et 87 dans une étude d'efficacité contrôlée versus placebo. Sur les 395 patients, 68 étaient âgés de 6 à 12 ans, 108 étaient âgés de 13 à 19 ans et 219 étaient âgés de 20 ans ou plus. Dans le groupe TOBI Podhaler des études, TOBI Podhaler a été administré sur 3 cycles de traitement (24 semaines). Un cycle consiste en 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement. Les effets indésirables mentionnés dans le Tableau 1 sont listés par classe de systèmes d'organes selon MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Par ailleurs, la catégorie de fréquence correspondante est également fournie pour chaque effet indésirable selon la convention suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 ; <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences mentionnées sont basées sur les taux de notification de l'étude contrôlée versus comparateur actif. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** perte auditive : fréquent ; acouphènes : fréquent. **Affections vasculaires :** hémoptysie : très fréquent ; épistaxis : fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** dyspnée : très fréquent ; dysphonie : très fréquent ; tout productive : très fréquent ; toux : très fréquent ; respiration sifflante : fréquent ; râles : fréquent ; gêne thoracique : fréquent ; congestion nasale : fréquent ; bronchospasme : fréquent. **Affections gastro-intestinales :** douleurs oropharyngées : très fréquent ; vomissements : fréquent ; diarrhées : fréquent ; irritation pharyngée : fréquent ; nausée : fréquent ; dysgueusie : fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** éruption cutanée : fréquent. **Affections musculo-squelettiques, osseux et systémiques :** douleur thoracique musculo-squelettique : fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** fièvre : très fréquent. **Description de certains effets indésirables.** La toux a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans les deux études cliniques. Aucune association n'a toutefois été observée, dans l'une ou l'autre des études cliniques, entre l'incidence du bronchospasme et la toux. Dans l'étude contrôlée versus comparateur actif, un examen de l'audition a été réalisé dans certains centres, représentant environ le quart de la population étudiée. Quatre patients du groupe traité par TOBI Podhaler ont présenté une diminution significative de l'audition, qui a été transitoire chez trois patients et persistante dans un cas.Dans l'étude en ouvert, contrôlée versus comparateur actif, les patients âgés de 20 ans et plus ont eu tendance à arrêter le traitement par TOBI Podhaler plus souvent que ceux traités par la solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI) ; les arrêts du traitement en raison d'événements indésirables ont représenté environ la moitié des arrêts du traitement avec chaque forme pharmaceutique. Chez les enfants âgés de moins de 13 ans, les arrêts du traitement ont été plus fréquents dans le groupe traité par la solution pour inhalation par nébuliseur TOBI alors que chez les patients âgés de 13 à 19 ans, les taux d'arrêt du traitement ont été similaires avec les deux formes pharmaceutiques. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB Royaume-Uni. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.** EU/1/10/652/001-003. **MODE DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.** 20/07/2011.

*Please see Summary of Product Characteristics for full prescribing information. *Pa = Pseudomonas aeruginosa*.

BE1305104587 - 23/05/2013



Dans ce numéro







Retrouvez sur www.mediquality.lu
- notre dernier numéro en ligne;
- les anciens numéros en téléchargement;
- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

En bref

17-19



L'Association Luxembourgeoise de Lutte contre la Mucoviscidose

Des bénévoles en action. Leur volonté: améliorer l'espérance de vie et offrir une meilleure qualité de vie aux patients atteints de mucoviscidose. Rencontre avec Mike Beckers, Président de l'ALLM.

22-26

Le Luxembourg au cœur de la Recherche Clinique Européenne

Pourquoi le Grand-Duché doit adhérer à ECRIN-ERIC. Enjeux économiques d'une adhésion permettant au pays d'obtenir officiellement sa place bien méritée sur la carte de la recherche clinique européenne.

29-30



Un congrès tombé à l'eau

Le déclenchement de la première guerre mondiale est commémoré un peu partout par des conférences, des expositions. L'université de Luxembourg avait préparé une rétrospective qui fut victime de l'austérité budgétaire du gouvernement…

46-48



Au nom du bon sens

Le Dr Adrien Wijne fait pour nous le bilan de 22 années de pratique chirurgicale et nous propose un regard franc sur sa spécialité. Rencontre avec un terrien pragmatique, porté par l'aide qu'il peut apporter à ses patients.

51



A l'assaut des Aravis

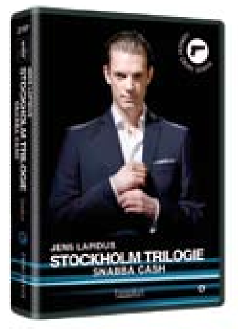
On connaît les Aravis surtout par ses quatre stations, La Clusaz, Le Grand-Bornand, Manigod et Saint-Jean de Sixt. Ces villages de montagne composent l'un des rares territoires alpins de France à avoir équilibré harmonieusement tourisme et agriculture. Et l'été, la montagne réserve de bien bonnes surprises aux familles.

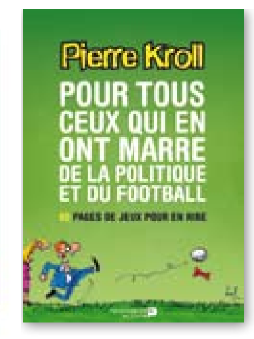
50

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

Concours

Semper Luxembourg vous offre des DVD de la trilogie Stockholm, des livres de jeux, pour tous ceux qui en ont marre de la politique et du football.





Une solution efficace en cas de DIARRHÉE ?





ErcéFlora *intestinal*

Lactobacillus johnsonii EU1

ErcéFlora® Intestinal est un dispositif médical qui remédie naturellement et efficacement aux troubles de la colonisation bactérienne normale de l'intestin grêle de l'homme et qui régénère la fonction de la muqueuse intestinale - par exemple, en cas de diarrhée prolongée d'origine non spécifique ou de diarrhée due à la prise d'antibiotiques.

POSOLOGIE FACILE :

- **Enfants de 0 à 12 ans :** 1 gélule/jour.
- **Adolescents et adultes :** 1 à 2 gélules/jour en 1 prise à jeun, 30 min avant le petit-déjeuner.



P.P. : 15,50 €
(20 gélules)








Un partenaire intestinal pour toute la famille !

ERC 08-2014

P 260.14



Certification ISO 9001 pour HANFF Global Health Solutions

La société luxembourgeoise bien connue des médecins et des pharmaciens a obtenu cette année la certification ISO 9001. Nous avons voulu voir avec son équipe de management ce que cela implique au quotidien.

Lorsque l'on parle de norme ISO 9001, on pense généralement à l'industrie. Pourtant, depuis plusieurs années à présent, la certification selon la norme ISO devient également une référence dans le monde hospitalier, et les grands hôpitaux universitaires font certifier leurs différents secteurs logistiques et médico-techniques.
Ainsi au Kirchberg, la certification ISO 9001 de la stérilisation et du laboratoire font partie intégrante d'une stratégie qualité et sécurité. Au CHL, de même, le service de dialyse affiche depuis l'année dernière la certification ISO 9001. Et ce ne sont là que deux exemples.



Georges Clement:
«HANFF Global Health Solutions est dans une dynamique internationale au cœur de l'Europe. La certification ISO 9001 s'inscrit aussi dans cette perspective.»

L'exemple de l'industrie pharmaceutique

S'il est un secteur industriel où le contrôle de qualité est essentiel, c'est bien l'industrie pharmaceutique. Et il en va de même au niveau des grossistes-répartiteurs qui ont d'ailleurs adopté les lignes directrices européennes de bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain. Ce code de bonne conduite est donc également appelé à être d'application au Grand-Duché.
C'est ce que nous confie d'ailleurs Georges Clement, Pharmacist-CEO de HANFF Global Health Solutions: *«Comme membre du Groupement international de la répartition pharmaceutique (GIRP), notre société avait déjà intégré les good distribution practices européennes. La certification ISO 9001 va plus loin encore en confirmant la validité de notre démarche de qualité, et nous permet d'affirmer notre position privilégiée comme interlocuteur luxembourgeois pour nos partenaires.»*

Impact pour le terrain

Pour le pharmacien – et donc aussi pour le médecin ou le patient, ces garanties de qualité ne sont pas anodines. «*Comme grossistes-répartiteurs, il est important que nous puissions garantir au pharmacien, avec nos partenaires européens, le respect des bonnes pratiques de distribution. Ne nous leurrons pas, par exemple: les contrefaçons existent, et dans ce cadre c'est une garantie pour le pharmacien de travailler avec un grossiste-répartiteur faisant la preuve de son engagement*», note encore Georges Clement.



Florence Ladonet-Albou:
«En cas de retrait de lot, nous sommes capables de savoir si le produit a déjà été stocké chez nous et vers qui il a été acheminé. Et nous sommes en mesure d'informer rapidement tous nos clients concernés.»

Une certification pharmaceutique globale

Un autre point remarquable de la certification ISO 9001 de HANFF Global Health Solutions est son caractère global. Ce n'est en effet pas seulement



Jérôme Hanff:
«Nous avons décidé de façon proactive d'implémenter dans notre société la directive européenne relative aux bonnes pratiques de distribution. Il en va de notre responsabilité vis-à-vis de nos partenaires de l'industrie et de nos clients.»

l'activité de grossiste-répartiteur qui est concernée, mais toute l'activité de la société, des services administratifs à la logistique en passant par l'activité de délégation médicale et – last but not least – les retraits/rappels et la vigilance (pharmaco, cosméto et matériovigilance).
Florence Ladonet-Albou, Pharmacist, Marketing, Pharmacovigilance Quality Manager: «*La vigilance et les retraits de lots font partie des bonnes pratiques de distribution. En tant que grossiste-répartiteur, nous devons être en mesure, lorsque nous recevons une alerte, de retirer le plus rapidement possible les médicaments concernés du circuit. Cette exigence fait partie des lignes directrices européennes et s'impose donc comme une obligation pour tout grossiste, c'est pourquoi nous l'avons intégrée dans notre système de management de la qualité.*»

Isabelle Maire, Quality Management Engineer: «*Les bonnes pratiques de distribution imposent au grossiste-répartiteur de mettre en place un système de management de la qualité, mais elles ne précisent pas si ce système doit être certifié. Pourtant, le fait que le système de management de la qualité soit certifié est un gage d'opérationnalité et de satisfaction aux exigences de la norme ISO 9001, standard mondialement reconnu.*»

Engagement sur le long terme

L'investissement de l'entreprise est donc réel. Isabelle Maire: «*Pour conserver sa certification, il est essentiel de poursuivre un processus d'amélioration continue. C'est pourquoi la certification est renouvelée tous les trois ans, avec des audits intermédiaires annuels.*»

Un investissement rentable

La certification ISO 9001 représente un investissement pour une entreprise. Cet investissement s'avère cependant rentable, par l'amélioration continue engendrée en termes d'organisation et de fonctionnement. La démarche qualité permet aussi de maîtriser les risques et s'avère être une motivation pour le personnel, grâce à la communication qui est partie intégrante du programme.

Jérôme Hanff, CEO de HANFF Global Health Solutions: «*La mise en place d'indicateurs nous aide non seulement sur le plan de l'efficience économique, mais aussi sur le plan du service que nous apportons à nos clients. Ainsi, dans le cadre de notre démarche qualité, nous monitorons toute notre chaîne, de l'approvisionnement à la livraison.*»
Un investissement conséquent, dont bénéficient directement pharmaciens, médecins et patients luxembourgeois. ■

Dr Eric Mertens



PROFESSION: INGÉNIEUR-QUALITÉ

Pour mettre en œuvre dans toutes les activités de l'entreprise les mesures qui permettent de garantir et d'optimiser la qualité, la firme d'Ellange a intégré une nouvelle fonction dans son équipe de management, en la personne d'Isabelle Maire.

Sa spécialité: QLIO, acronyme barbare pour Qualité Logistique Industrielle Organisation, une formation pointue qui a amené cette spécialiste de la qualité et de l'ISO 9001 à rejoindre HANFF Global Health Solutions en octobre 2013.
Mission: mettre en œuvre au sein de la société un système de management de la qualité en intégrant les lignes directrices européennes des Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain, afin d'obtenir la précieuse certification ISO 9001.
Auditeur certifiée IRCA (The International Register of Certificated Auditors), c'est donc elle qui, en synergie étroite avec Florence Ladonet-Albou et les autres membres de l'équipe de management de la société, gère la documentation qualité et l'amélioration continue, réalise les audits et les actions qui en découlent, établit et suit les indicateurs de performance, anime les réunions qualité et forme les nouveaux employés au système qualité.

Bydureon® (exénatide):
une innovation dans le diabète de type 2

Le mois dernier AstraZeneca présentait à Luxembourg le Bydureon®, incrétinomimétique injectable en une administration par semaine. Une soirée sous la présidence du Dr Dadoun, avec pour orateurs le Dr Wirion et le Dr Rüdiger Göke (Göttingen, Allemagne) à qui l'on doit pour la petite histoire le clonage du récepteur du GLP-1.



«Avec la particularité d'une injection hebdomadaire, le Bydureon® est un produit fort attendu, qui facilitera certainement la prescription d'un incrétinomimétique chez certains patients réticents face à une injection», note le Dr Dadoun en introduction du symposium.

Nouveauté bienvenue

Et pour cause puisque, souligne d'emblée le Dr Wirion, le traitement du diabète a un impact trop limité sur la charge totale du glucose, et ce que l'on intervienne tôt ou plus tardivement. *«L'idéal serait donc de pouvoir maintenir l'HbA$_{1c}$ en dessous de 7%, et d'intervenir avant que l'altération des cellules bêta ait atteint un stade irréversible.»* Le point est d'éviter les effets toxiques du glucose. *«Il a été bien démontré que le seul fait de normaliser la glycémie peut améliorer la sécrétion d'insuline»*, rappelle le Dr Wirion.

La voie du GLP-1

Le GLP-1 module de nombreuses fonctions chez l'être humain: il agit sur l'hypothalamus et diminue la prise alimentaire, ralentit la vidange gastrique, améliore la phase précoce de la sécrétion d'insuline, stimule la sécrétion gluco-dépendante d'insuline et inhibe la sécrétion de glucagon, diminuant ainsi la production de glucose. L'exénatide, version synthétique de l'exendine-4, partage plus de 50% de sa signature en acides aminés avec le GLP-1 humain. Il a une affinité équivalente pour le récepteur au GLP-1, qu'il active de manière identique, mais n'est pas inactivé par la DPP-4. *«Ceci lui permet d'obtenir une action GLP-1-like, sans être détruit rapidement sous l'effet de la DPP-4»*, résume le Dr Wirion.

Actif sur les anomalies associées au diabète

Dr Wirion: *«De ce fait, l'exénatide augmente les concentrations d'insuline à jeun, améliore la première et la seconde phase de la sécrétion d'insuline ainsi que la sécrétion d'insuline postprandiale, tout en diminuant les concentrations en glucagon et en ralentissant la vidange gastrique. Enfin, il a un effet favorable de réduction de la prise de nourriture.»*

La performance de Bydureon® est d'avoir, par une technologie de pointe reposant sur des microsphères biodégradables, permis de réaliser une formule retard totalement novatrice:

- les microsphères délivrent une présence constante d'exénatide en une seule administration par semaine;
- les concentrations thérapeutiques sont atteintes en environ 2 semaines;
- la concentration à l'équilibre est atteinte en 6-7 semaines.

Etudes DURATION

Le Dr Wirion et le Dr Göke ont pu passer en revue les résultats obtenus avec l'exénatide extended-release (Bydureon®): des réductions conséquentes de l'HbA$_{1c}$ de 1,3 à 1,9%, un excellent résultat comparable à celui d'une insuline, mais avec une réduction de poids de 2,5 à 3,5 kg d'autant plus importante que le poids initial est élevé. Enfin, l'étude DURATION-1, étendue à 3 ans, montre que tant l'effet sur l'HbA$_{1c}$ que l'effet sur le poids sont durables dans le temps. Cerise sur le gâteau: on observe aussi à trois ans un effet favorable sur la pression artérielle et sur le profil lipidique. Enfin, les données de sécurité montrent comme effet secondaire le plus courant des nausées, qui diminuent avec le temps, avec une incidence faible des arrêts pour effets secondaires et des hypoglycémies modérées. ■

Dr R. Dehesbaye, d'après un symposium organisé par les laboratoires AstraZeneca

LA PREUVE PAR TROIS



Riche d'une expérience importante avec Bydureon®, le Dr Rüdiger Göke a pu montrer au moyen de plusieurs cas cliniques la constance des résultats obtenus, avec des reculs de un an à plus de deux ans:

- des réductions pondérales parfois impressionnantes de 9 kg pour un patient, de 19 kg pour un autre,
- des réductions de l'HbA$_{1c}$ de 1 à 2,2%, avec une amélioration globale des paramètres glycémiques,
- une amélioration du profil lipidique.

Ces effets se maintenaient effectivement sur le long terme, et l'on retiendra aussi de son expérience une simplification du traitement, avec des patients non contrôlés sous trithérapie qui atteignent un contrôle optimal sous la combinaison Bydureon® plus metformine.

Nouveau:
Adempas® dans l'HTAP et la CTEPH

Adempas® (Bayer) est un nouveau traitement enregistré, disponible et remboursé chez les patients en classe fonctionnelle OMS II à III pour les 2 indications suivantes: hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) aussi bien en monothérapie qu'en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline; hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (CTEPH) inopérable ou persistante (récurrente) après traitement chirurgical.

La HTAP et la CTEPH sont deux pathologies rares dont un des premiers symptômes est une dyspnée inexpliquée lors des activités quotidiennes. Ce symptôme est ambigu car il peut résulter de plusieurs causes. Le diagnostic est souvent posé tardivement alors qu'un traitement précoce est vital pour le pronostic des patients.

La CTEPH se distingue de la HTAP par son opérabilité et son lien avec une embolie pulmonaire aiguë. Adempas® est le premier et actuellement le seul médicament bénéficiant d'une autorisation pour le traitement de la CTEPH. Adempas® est un stimulateur de l'enzyme guanylate cyclase soluble* (GCs). Adempas® rétablit la voie NO-GCs-GMPc, ce qui améliore la capacité à l'effort et les paramètres hémodynamiques vasculaires pulmonaires.

Il se distingue des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5), car son efficacité ne dépend pas de la présence de monoxyde d'azote (NO). Le mécanisme d'action indépendant du NO est un facteur important en raison de la diminution de la production de monoxyde d'azote par l'organisme lorsque la pathologie progresse.

Vu son statut de remboursement DC, Adempas® sera délivré par les pharmacies hospitalières. ■

Pour toute information ou question, contacter Bernadette Dubois (tél: 621 311 444 - bernadette.dubois@bayer.com) ou le département médical de Bayer (+32 2 535.63.31 - roosmarijn.decock@bayer.com).

DABIGATRAN (PRADAXA®):
bénéfice et inocuité confirmés par la FDA

La FDA vient de publier une Drug Safety Communication confirmant le rapport bénéfice-risque favorable et l'inocuité de Pradaxa® lorsqu'il est utilisé conformément aux conditions de prescription.

Cette communication inclut les résultats d'une étude observationnelle de bénéficiaires d'assurance-maladie (Medicare) menée chez plus de 134 000 patients âgés de 65 ans ou plus et comparant Pradaxa® à la Warfarine. Cette nouvelle étude a révélé que, parmi les nouveaux utilisateurs d'anticoagulants, Pradaxa® était associé à un risque plus faible d'AVC ischémiques, d'hémorragies cérébrales et de mortalité. Cette étude a également confirmé un risque accru d'hémorragies gastro-intestinales majeures avec Pradaxa®, mais elle a montré un risque similaire d'infarctus du myocarde (IM) en comparaison avec la Warfarine.

Intégralité de l'annonce de la FDA: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm ■

D'après une information des laboratoires Boehringer Ingelheim



Hypersalivation, sialorrhée et dysphagie: **que faire ?**

L'hypersalivation et la sialorrhée, un sujet quelque peu original et pourtant coercitif pour de nombreux patients. Une conférence intitulée «Hypersalivation et sialorrhée. Evaluation, suivi et traitement» a eu lieu au Rehazenter le lundi 19 mai 2014. Celle-ci a été menée d'une main de maître par le Dr Anne-Françoise Zicot, ORL travaillant depuis plusieurs années au Centre Neurologique et de Réadaptation Fonctionnelle à Fraiture-en-Condroz (Belgique).

Céline Buldgen

Hypersalivation et sialorrhée

En abordant le sujet, le Dr Anne-Françoise Zicot met en exergue trois types d'hypersalivation:

- **L'absolue:** Une production totale accrue de salive de l'ordre de 0,4 à 0,8ml/min, soit 500 ml à 1200 ml de salive produite par jour (dont 70% par les glandes parotides).
- **La relative:** Une accumulation de salive apparente en bouche due à une non-évacuation de celle-ci.
- **La mixte:** Qui peut être le résultat de la combinaison de plusieurs facteurs comme, par exemple, l'apraxie de la maladie de Parkinson et les traitements de cette pathologie.

«*L'hypersalivation peut se manifester tant chez l'enfant que chez l'adulte. Cependant, n'oublions pas que les sialorrhées peuvent être fréquentes chez l'enfant en bonne santé et ce, jusqu'à l'âge de 36 mois. En cas d'hypersialorrhée pathologique, on peut s'attendre à des risques de complications graves telles que des encombrements respiratoires hauts et bas provoquant des infections pulmonaires. Des troubles praxiques oropharyngés, des sialorrhées et une aggravation de la dysphagie alimentaire peuvent être également observé.*», explique le Dr Anne-Françoise Zicot.

Suivi et traitement

L'hypersialorrhée a des répercussions non négligeables sur la vie sociale et l'image de soi du patient. Pourtant, des solutions existent.

Le traitement médicamenteux privilégié en première ligne reste les anticholinergiques: scopolamine, atropine (Robinul), glycopyrronium. Leurs effets secondaires sont toutefois à prendre en considération: constipation, sécheresse oculaire, nausées, tachycardie... Dans les cas chroniques, le traitement chirurgical par ablation glandulaire complète est pratiqué bien qu'il existe un risque d'atteinte du nerf facial lors de l'enlèvement des glandes parotides. Cette technique chirurgicale, ainsi que celle du déroutage des canaux excréteurs ne sont utilisées qu'exceptionnellement.

Concernant le traitement par radiothérapie, une étude prospective a été réalisée sur 50 patients SLA en 2014. La radiothérapie par photons permet un fractionnement de doses d'irradiation de 20 G, à quatre reprises, sur les aires parotidiennes et les aires sous-maxillaires. L'efficacité de ce traitement s'observe uniquement sur une période de six mois en raison de l'hyperfractionnement des doses et de la régénération de la glande. On constate également 34% d'effets secondaires dont les deux principaux sont la muscite et la brûlure cutanée.

Quant à la radiothérapie en 3D, son efficacité s'échelonne sur une période de 7 mois pour des doses de 16 à 20 G, avec semblerait-il moins d'effets secondaires. Malgré une littérature plutôt favorable à la prise en charge de l'hypersialorrhée par radiothérapie, celle-ci reste peu utilisée en pratique en raison des risques d'effets secondaires et de la complexité de la mise en œuvre. En particulier chez les patients souffrant de troubles neurologiques chroniques et fortement débilités.

Actuellement, le traitement par toxines botuliniques est de plus en plus proposé aux patients. Il existe deux types de toxines: la BTX-A et la BTX-B. Leur mode d'action provoque une interférence entre la toxine injectée et la glande au niveau de la synapse. Ce mécanisme bloque la fonction synaptique au niveau de la glande. Lors d'une récente méta-analyse comprenant 8 études réalisées sur 181 patients, dont 83 patients placebo, on a pu observer une diminution significative de la quantité de salive

après le traitement. Les effets furent identiques tant chez l'adulte que chez l'enfant et ce, pour les deux types de toxines. Ces résultats sont encourageants mais soulignons l'importance de la précision du repérage pour l'injection de la toxine botulinique (repérage à l'aveugle, échographie ou repérage électromyographique des muscles avoisinants). L'efficacité de ce traitement varie d'un patient à l'autre et dépend également de l'âge de celui-ci, du pattern salivaire (pathologie de départ), des co-médications… Cette thérapie a, elle aussi, des effets secondaires. L'injection de toxine botulinique peut provoquer des paralysies faciales, des dysphagies, des sécheresses buccales qui elles, sont plus rares et transitoires. De surcroit, ce traitement a un coût non négligeable: 188,16 euros (prix «officine», mais délivrance uniquement hospitalière) pour 100 U (non remboursé en Belgique). La crainte, l'appréhension et la non-certitude des résultats sont pour le patient des freins supplémentaires à adhérer à ce traitement.

Dysphagie et déglutition

La dysphagie est rencontrée fréquemment, et à des degrés divers, chez les personnes atteintes de pathologies neurologiques: SEP, SLA, Parkinson, Acute Stroke, démence… mais peut s'étendre à d'autres profils de patients:

- personnes malvoyantes,
- antécédents oncologiques (tête, cou, œsophage…),
- amputation des membres supérieurs,
- presbyphagie chez certaines personnes âgées. Il s'agit d'une évolution physiologique de la déglutition vers un ralentissement global du processus et surtout de la phase de réflexe. On observe ainsi une diminution de la force de la langue.
- patients édentés ou souffrant de muscite (diabète, traitement antibiotique au long court, immunodépression…).

«Par le biais d'imageries fonctionnelles, de nombreuses études en cours ont pu mettre en évidence la complexité du processus neurologique à l'origine du mouvement de déglutition. Une prédominance de l'hémisphère droit est désormais bien établie. Tant les troubles sensitifs que les troubles moteurs interviennent dans l'apparition de la dysphagie. N'oublions pas que la zone du carrefour laryngopharyngé représente la zone de tous les dangers étant donné le croisement aéro-digestif. Le risque d'inhalation bronchique et par conséquent de pneumonie chimique doit encore et toujours retenir notre attention» rappelle le Dr Anne-Françoise Zicot.

Dépistage au CNRF

La réalisation de tests de dépistage permettra de valider ou non l'existence de troubles de la déglutition. Retenons toutefois leur complexité dans leur mise en œuvre selon le degré d'autonomie du patient. Pour pouvoir réaliser un bilan progressif, les logopèdes commencent généralement par des tests de textures, comme, par exemple, le *Volume Viscosity Swallowing Test* mais d'autres *«Bedside screening»* sont validés :

V-VST

- Essai volume croissant «nectar» (5-10-20 ml)
- Essai volume croissant «liquide» (5-10-20ml)
- Essai volume croissant «pudding» (5-10-20ml)

Une fois la dysphagie dépistée, on envisagera la prescription d'une vidéofluoroscopie et d'une fibroscopie de déglutition. Il existe également d'autres techniques permettant d'affiner le dépistage de la dysphagie comme des capteurs de pression, capable d'enregistrer la puissance du piston lingual et des EMG de surface au niveau du plancher buccal et cervical.

La toxine botulinique A dans le traitement de l'hypersialorrhée

Protocole du Dr A-F. Zicot

- Anamnèse et observation clinique du patient
- Repérage des glandes parotides et sous-maxillaires par palpation. Ceci suggère une certaine maîtrise de la technique
- Injection du Botox (Allergan) – dilution de 100U pour 5 ml de Nacl (aiguille de 29G)
- Dose moyenne de départ: 50 U dans chaque glande parotide en un, deux ou trois points (ou 30 U dans chaque glande parotide avec 20 U dans chaque glande sous-maxillaire)
- Contrôle à un mois et compléments d'injections si nécessaire. Afin d'éviter une tachyphylaxie, le Dr Anne-Françoise Zicot suggère de fractionner la dose globale le moins possible, mais en mettant en balance le risque de surdosage et celui d'immunisation ainsi que de laisser un délai moyen de 5 à 6 mois par injection
- Suivi du patient à long terme.

La vidéofluoroscopie (réalisée de face et de profil)

La VFS (vidéofluoroscopie – rx déglutition –TPO) permet :

- une visualisation complète du transit de la bouche jusque l'estomac,
- une visualisation des pénétrations et des aspirations au niveau des voies respiratoires,
- une mesure de la projection du bloc laryngé,
- une visualisation du sphincter oesophagien supérieur pour discriminer une hypertophie du muscle,
- diverses anomalies anatomiques buccopharyngés ou oesophagiennes, des troubles de la motricité oesophagienne, des asymétries de contraction.

Mais:
- le patient doit être suffisamment vigilant et collaborant,
- la position assise est requise,
- la table de radiologie doit être adaptée pour d'éventuelles autres positions,
- l'examen est non rapide et irradiant,
- besoin d'aide de techniciens pour installer le patient,
- le goût et la texture des produits radio-opaque sont pénibles,
- il est difficile (mais théoriquement possible) de tester différentes textures.

La Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing (FEES)

La fibroscopie de déglutition permet:
- une visualisation de l'anatomie rhino, oryngo-pharyngé et du tiers supérieur de la trachée,
- un testing moteur et sensoriel,
- une réalisation au lit avec des patients de coopération limitée.

Une collaboration avec la cuisine de l'hôpital permettra l'apport d'aliments de textures différentes et de colorants alimentaires pour mettre en place cet examen. La fibroscopie de déglutition peut être couplée à un EMG, un stroboscope ou à une simple caméra afin de réaliser un feed-back auprès du patient et de la logopède.

Quelques inconvénients de la FEES: parfois de longue durée, rentabilité moindre, aucune visualisation de la fin de la phase pharyngo-laryngée si le voile est compétent, et de la phase oesophagienne.

Dysphagie établie, et après ?

Au CNRF, les diététiciennes adapteront directement les textures des repas et des boissons. Il est important d'administrer les traitements adéquats, en supprimant certains traitements à l'origine de troubles de la déglutition tels que les neuroleptiques. Lorsque c'est envisageable, des séances de logopédie permettront la rééducation de la déglutition du patient, accompagnées parfois par l'intervention de kinésithérapeutes. Leur travail est important dans la modification de la posture, la re-tonification de l'axe moteur de l'axe cervico-céphalique du patient, les drainages thoraciques pulmonaires. D'autres intervenants tels que les ergothérapeutes, les psychologues… sont parfois sollicités.

Guerre des sondes

Le placement d'une sonde nasogastrique ou d'une sonde de gastrostomie/jéjunostomie semble parfois inévitable. D'emblée, le Dr Zicot préconise l'utilisation d'une sonde naso-gastrique en aigu mais de façon transitoire: «*Les tests de déglutition réalisés avec des sondes de calibre standardisé, voire même avec des micro-sondes, laissent suspecter une défafférentation de la sensibilité pharyngée, avec une répercussion directe sur le réflexe pharyngé de déglutition. De plus, les patients les arrachent et bon nombre de résidus restent dans la sonde après l'administration des médicaments. Les sondes de gastrostomie sont invasives et peuvent occasionner une hémorragie ou une infection de paroi. Cependant, elles n'ont aucune interférence avec les praxies bucco-faciales des patients. La revalidation du réflexe de déglutition est donc tout à fait possible.*»

Phagenyx: une solution ?

Cette nouvelle technique, présentée lors du dernier congrès européen de la ESSD (European Society for Swallowing Disorders), est destinée à la revalidation de la dysphagie en phase aigue d'un Stroke. En cas d'atteinte hémisphérique droite, une stimulation du pharynx est réalisée par des électrodes (10 min/jour pendant 3 jours), ce qui permettrait une stimulation du développement du «centre cortical de la déglutition» controlatéral. Et même si le Dr Anne-Françoise Zicot est dubitative sur le temps de la procédure du «Phagenyx», son enthousiasme face à la recherche de nouveaux traitements thérapeutiques permettant d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de dysphagie est énorme: de nombreuses recherches sont en cours. ■

▼ *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables.*

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Forxiga 5 mg : chaque comprimé contient du propylène glycol de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine. Forxiga 10 mg : chaque comprimé contient du propylène glycol de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire : Forxiga 5 mg : chaque comprimé contient 25 mg de lactose anhydre. Forxiga 10 mg : chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Forxiga 5 mg : comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec « 5 » gravé sur une face et « 1427 » gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg : comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Forxiga est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en : Monothérapie Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. Association thérapeutique En association avec d'autres médicaments hypoglycémiants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie *Monothérapie et association thérapeutique* La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémiants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction' du RCP et 'Effets indésirables'). ***Populations particulières*** *Insuffisance rénale* L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m^2, voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucun ajustement de la posologie n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. *Insuffisance hépatique* Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Sujets âgés (≥ 65 ans)* En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée. *Population pédiatrique* La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Dans le cadre d'une analyse poolée préspécifiée de 12 études contrôlées versus placebo, 1 193 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 1 393 par placebo. L'incidence globale des évènements indésirables (traitement à court terme) chez les patients traités par dapagliflozine 10 mg était similaire au placebo. Peu d'évènements indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement et ont été équilibrés dans tous les groupes de l'étude. Les évènements les plus fréquemment rapportés ayant conduit à l'arrêt chez les patients traités par dapagliflozine 10 mg étaient : une augmentation de la créatininémie (0,4 %), infections des voies urinaires (0,3 %), nausée (0,2 %), sensation vertigineuse (0,2 %), et rash (0,2 %). Un patient recevant la dapagliflozine a présenté un évènement indésirable hépatique avec un diagnostic d'hépatite d'origine médicamenteuse induite et/ou hépatite auto-immune. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémiants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline (voir *Hypoglycémie* ci-dessous). Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. Aucun ne s'est révélé dose-dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables issus d'études contrôlées versus placebo[a]

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent*	Peu fréquent**
Infections et infestations		Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées[b,c] Infection des voies urinaires[b]	Prurit vulvo-vaginal
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline)[b]		Déplétion volémique[b,e] Soif
Affections gastro-intestinales			Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Polyurie[d]	Nycturie
Investigations		Dyslipidémie[f] Augmentation de l'hématocrite[g]	Elévation de la créatininémie Elévation de l'urémie

[a] Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours. [b] Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations. [c] La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés prédéfinis : infection mycosique vulvo-vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo-vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. [d] La polyurie regroupe les termes recommandés suivants : pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. [e] La déplétion volémique regroupe, par exemple, les termes recommandés prédéfinis suivants : déshydratation, hypovolémie, hypotension. [f] La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était : cholestérol total 1,4 % versus -0,4 % ; HDL cholestérol 5,5 % versus 3,8 % ; LDL cholestérol 2,7 % versus -1,9 % ; triglycérides -5,4 % versus -0,7 %. [g] Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,15 % pour dapagliflozine 10 mg versus -0,40 % pour le placebo. * Rapportés chez ≥ 2 % des patients traités par dapagliflozine 10 mg et ≥ 1 % plus fréquemment que le placebo. ** Rapportés chez ≥ 0,2 % chez des patients et ≥ 0,1 % chez au moins 3 patients de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo, sans exclure l'administration d'un traitement antidiabétique de secours. Description de certains effets indésirables *Hypoglycémie* La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémiants et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Dans une étude en association au glimépiride, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et de glimépiride (6,0 %) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glimépiride (2,1 %). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5 % et 1,0 % du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5 % du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3 % et 53,1 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8% des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7% des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. *Déplétion volémique* Des effets associés à une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 0,8 % et 0,4 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). *Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées* Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 4,8 % et 0,9 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (6,9 % et 1,5 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. *Infections des voies urinaires* Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,3 % versus 3,7 % ; voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. *Hormone parathyroïdienne (PTH)* De faibles augmentations du taux de PHT dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement d'un an. *Tumeurs malignes* Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,47 %) et ceux traités par placebo/comparateur (1,35 %), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagénicité dans les données animales (voir rubrique ''Données de sécurité préclinique' du RCP). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation. Population spécifique *Patients âgés (≥ 65 ans)* Chez les patients de ≥ 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 2,5 % des patients traités par dapagliflozine et 1,1 % des patients traités par placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'du RCP). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de ≥ 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volémique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,5 % et 0,4 % des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : *Belgique*, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. *Luxembourg*, Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG Bristol-Myers Squibb House Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge Middlesex UB8 1DH Royaume-Uni **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Forxiga 5 mg EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés Forxiga 10 mg EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 12/2013 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

L'Association Luxembourgeoise de Lutte contre la Mucoviscidose, **des bénévoles en action**



La force de l'Association Luxembourgeoise de Lutte contre la Mucoviscidose (ALLM) naît de ses membres, touchés de près ou de loin par cette maladie. Ces bénévoles ont la volonté d'améliorer l'espérance de vie et d'offrir une meilleure qualité de vie aux patients atteints de mucoviscidose. Rencontre avec Mike Beckers, Président de l'ALLM.

Céline Buldgen

Le champ principal d'action de l'Association Luxembourgeoise de Lutte contre la Mucoviscidose recouvre:

- La collecte de fonds financiers,
- L'information et la transmission d'expériences vécues aux patients et à leur famille,
- Le soutien matériel (prêt d'inhalateurs, nébulisateurs…) et moral aux patients et à leurs proches,
- La représentation des patients auprès de la Caisse Nationale de Santé, du Gouvernement ainsi que d'autres organisations nationales et internationales,
- L'information et la sensibilisation du grand public, des différents médias.
- Le soutien à la recherche scientifique,
- L'offre de programme de formation pour les kinésithérapeutes (stage de perfectionnement à la kinésithérapie respiratoire, modules de formation sur le drainage autogène…) et de cours de kinésithérapie respiratoire pour les parents d'enfants malades,
- Une aide administrative,

Spécialité médicale

«La mucoviscidose requière un traitement complexe et multidisciplinaire. La priorité pour chaque famille est de pouvoir trouver un pédiatre ou un pneumologue compétent dans le traitement de la mucoviscidose», insiste Mike Beckers. *«J'invite en conséquent les patients à se faire soigner au Centre Luxembourgeois de Mucoviscidose et Maladies Apparentées du Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL). Celui-ci est relativement nouveau et peu connu du grand public, c'est pourquoi beaucoup de patients vont encore se faire soigner à l'étranger. Or, une masse critique de patients permettrait d'établir une certaine régularité dans la prise en charge des patients au sein du Centre Luxembourgeois de Mucoviscidose et Maladies Apparentées. Ce dernier, qui est un projet de longue durée, est d'ailleurs reconnu pour son excellence dans la prise en charge multidisciplinaire des personnes souffrant de mucoviscidose. Il existe une multitude de spécificités dans le traitement de cette pathologie complexe aux atteintes multi-organes. Des connaissances théoriques et pratiques poussées sur la mucoviscidose sont nécessaires. D'où le rôle important du médecin généraliste de bien orienter les familles vers les médecins spécia-*

CENTRE LUXEMBOURGEOIS DE MUCOVISCIDOSE ET MALADIES APPARENTÉES **DES ATOUTS:**

- suivi complet du patient au long terme,
- examens médicaux réalisés en un jour,
- mise en place de la ségrégation au sein du Centre Muco,
- équipe pluridisciplinaire.

(Voir interview du Dr Marc Schlesser dans notre numéro *Semper* du mois de février consacré aux maladies rares).



Mike Beckers

«Nous estimons qu'environ 60 à 80 personnes seraient atteintes de la mucoviscidose au Luxembourg. Malheureusement, nous n'avons pas de registre national pour établir un référencement correct. C'est un projet pour le futur.»

VERS UNE THÉRAPIE DE LA MUCOVISCIDOSE

La fibrose kystique reste une maladie incurable avec une espérance de vie limitée. De nombreuses recherches sont encore nécessaires pour améliorer l'espérance de vie et la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose.

Cédric Govaerts, Chercheur Qualifié au FNRS, Laboratoire de Structure et Fonction des Membranes Biologiques de l'ULB, étudie la restauration de la fonction de canal CTFR mutant avec des nanobodies. Les biochimistes étudient ce mécanisme de reploiement, qui est le passage clé entre la synthèse de la protéine jusqu'à son foyer d'action. Une thérapie alliant biochimie, cellulaire et clinique permettrait d'obtenir une meilleure garantie de guérison.
Voici ce que l'on peut lire sur le site de la Fondation de l'Université Libre de Bruxelles (ULB) à ce sujet: *"Dans le but d'optimiser nos chances d'identifier des nonobodies permettant de stabiliser fonctionnellement le CFTR, il sera crucial de diversifier au maximum notre collection de nanobodies. Nous avons établi une stratégie ambitieuse permettant d'obtenir des nanobodies dirigés contre les différentes parties de la protéine impliquée dans son dysfonctionnement, en particulier celles sujettes à la déstabilisation due à la mutation D508F, que l'on retrouve dans près de 90% des patients.*

lisés et le Centre Luxembourgeois de Mucoviscidose et Maladies Apparentées», conclut-il.

Des progrès

L'espérance de vie des patients mucoviscidosiques s'est fortement améliorée depuis ces dernières années. A l'heure actuelle, la survie moyenne est de 40 à 45 ans dans certains pays et plus de 50% des patients ont plus de 18 ans. Un constat positif reflétant les innombrables progrès réalisés en matière de recherche.

A savoir:
- Des médicaments d'aide à la digestion, tels que les enzymes pancréatiques et les régulateurs de l'acidité gastrique,
- Des antibiotiques ciblés tels que les macrolides et la tobramycine,
- Des mucolytiques tels que rhDNase,
- Le développement de suppléments nutritifs,
- De nouvelles méthodes de traitement efficaces dans le domaine de la thérapie physique,
- Des systèmes d'inhalation davantage efficaces et plus facile à gérer,
- D'énormes progrès en matière de transplantations pulmonaires,
- L'amélioration de la pose du diagnostic, bien que le dépistage néonatal ne soit toujours pas obligatoire au Grand-Duché du Luxembourg… Une problématique connue de tous.

Oui, mais…

Il n'existe toujours pas de remède, seulement certains symptômes de la maladie sont annihilés. L'augmentation de l'âge des patients entraîne aujourd'hui de nouvelles complications médicales, sociales ou éthiques. Ne perdons pas de vue que certains patients n'atteignent toujours pas l'âge de 18 ans dans notre pays ! Des résultats prometteurs pourraient être observés en améliorant le combat de ces symptômes ainsi que le développement du traitement pharmaceutique (CFTR Modulation / Médicament personnalisé) et de la thérapie génétique.

Sport et scolarité

«La mucoviscidose n'affecte pas les capacités intellectuelles. Toutefois, le

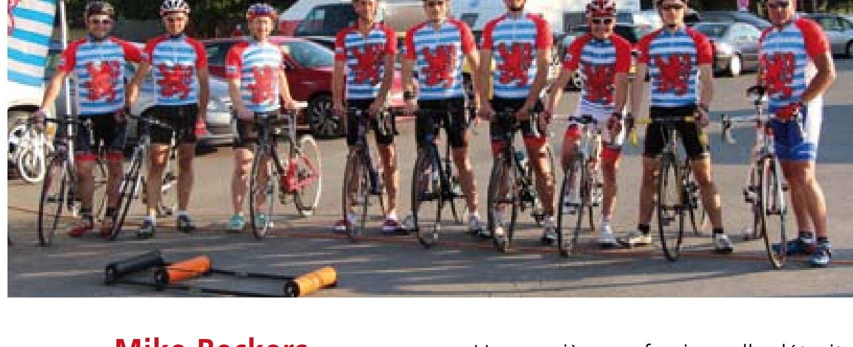


temps et l'énergie consacrés au traitement médical représentent la majeure partie du quotidien de l'enfant et l'adolescent», raconte Mike Beckers. «Cela peut avoir un impact négatif sur le rendement scolaire. Une étroite collaboration avec le personnel enseignant permettra dès lors d'éviter au mieux cette conséquence. Des ajustements spécifiques peuvent être nécessaires en fonction de l'état de santé de l'enfant, de son programme de traitement voire même des facteurs inhérents au cadre scolaire (longue distance pour se rendre à l'école, suivi des programmes scolaires, cantine…)».

La pratique d'un sport doit être un must dans la prise en charge du patient. Elle facilite le drainage du poumon et améliore tant la condition physique que le bien-être émotionnel. Cependant, il peut être nécessaire de fixer des limites en termes d'endurance ou d'effort excessif. Il n'existe pas d'interdictions spécifiques, peu de sports sont d'ailleurs à exclure. Quoique les sports de compétition et de concours doivent être envisagés en suivant une série de recommandations.

RÈGLES D'HYGIÈNE:

- Évitez tout contact corporel,
- Ne pas embrasser, ni serrer la main,
- Ne pas tousser dans le visage de l'autre,
- De préférence, tousser dans un mouchoir et le jeter après usage,
- Se laver soigneusement les mains régulièrement,
- Maintenir une distance d'au moins un mètre,
- Ne pas parler directement dans le visage de l'autre,
- Ne pas utiliser de verre, assiette, tasse… utilisés par d'autres patients,
- Utiliser ses propres médicaments ou matériel médical,
- …



Mike Beckers

«La mucoviscidose reçoit peu d'intérêt du grand public et reste encore méconnue à l'heure actuelle pour la majorité des gens»

Vie de famille

«Il est très difficile d'éviter que la maladie n'occupe complètement la vie de famille. Une certaine routine s'installe rapidement et cela est particulièrement problématique chez les enfants. Or, l'enfant atteint de mucoviscidose doit pouvoir autant que possible se développer et s'épanouir de manière similaire que les autres enfants en bonne santé. Il est d'ailleurs souhaitable que les deux parents puissent prendre en charge le besoin constant de soins et l'éducation de leur enfant malade, tout en ne négligeant pas le reste de la fratrie» explique Mike Beckers.

La mucoviscidose a des conséquences désastreuses au sein du cercle familial:

- Un «abandon» des frères et soeurs,
- Une incompréhension de l'entourage familial,
- Une carrière professionnelle détruite,
- Un stress continu et une pression psychologique importante,
- Un avenir incertain,
- Une impossibilité d'avoir des enfants ou un risque que l'un d'eux soit également atteint de mucoviscidose,
- Un taux élevé de divorces.

Infections croisées

La souche épidémique de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* possède une très haute probabilité de résistance aux antibiotiques, ce qui rend difficile le traitement de l'infection. L'ALLM rejoint ainsi l'avis des pneumologues en préconisant de pratiquer la ségrégation entre patients mucoviscidosiques dans les Centres Muco ou les Congrès organisés en faveur des patients. Mike Beckers souligne: «*Bien sûr, nous ne pouvons pas empêcher les patients atteints de mucoviscidose de se rencontrer. Par conséquent, des règles d'hygiène strictes ont été établies pour minimiser le risque d'infections croisées qui peuvent se produire lors de réunions entre patients. Difficilement compréhensibles par les patients mais essentielles dans l'évitement d'une contamination croisée.*» ■

Coordonnées:
Association Luxembourgeoise de Lutte contre la Mucoviscidose
BP 310 - L-2013 Luxembourg
Tel: +352 2452 7777
Fax: +352 2452 7778
http://www.allm.lu - info@allm.lu

▽ **Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : Eliquis 5 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 5,0 mg d'apixaban. Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé à 5 mg contient 102,86 mg de lactose. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés ovales, roses, gravés avec 894 sur une face et 5 sur l'autre face. **4. DONNEES CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques :** Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II). **4.2 Posologie et mode d'administration :** Posologie : La posologie recommandée d'Eliquis est de deux prises orales quotidiennes de 5 mg. *Diminution de dose :* La dose recommandée d'Eliquis est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l). Le traitement doit être poursuivi à long terme. *Oubli d'une dose :* En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Eliquis immédiatement et poursuivre son traitement comme avant avec 2 prises quotidiennes. *Relais de traitement :* Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Eliquis (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante. *Relais d'un anti-vitamine K (AVK) par Eliquis :* Le traitement par warfarine ou par un autre AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Eliquis peut débuter dès que l'INR (international normalized ratio) est < 2,0. *Relais d'Eliquis par un AVK :* Le traitement par Eliquis doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'Eliquis et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'Eliquis. Poursuivre la co-administration d'Eliquis et de l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. *Insuffisance rénale :* Compte tenu de l'absence d'expérience clinique chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 15ml/min, ou chez les patients bénéficiant d'une dialyse, apixaban n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les patients présentant une créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l) associée à un âge ≥ 80 ans ou à un poids corporel ≤ 60 kg doivent recevoir la dose faible d'apixaban c'est-à-dire 2,5 mg deux fois par jour. Les patients présentant exclusivement une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) doivent également recevoir la dose faible d'apixaban c'est à dire 2,5 mg deux fois par jour. *Insuffisance hépatique :* Eliquis est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (voir rubrique 4.3). Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (ALAT/ASAT > 2 x LNS) ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 x LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, Eliquis doit être utilisé avec précaution dans cette population. Avant initiation du traitement par Eliquis, la fonction hépatique doit être évaluée. *Poids corporel :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints (voir *Diminution de dose* au début de la rubrique 4.2). *Sexe :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. *Sujets âgés :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont présents (voir *Diminution de dose* au début de la rubrique 4.2). *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité d'Eliquis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Voie orale. Eliquis doit être avalé avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications :** ▪ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. ▪ Saignement évolutif cliniquement significatif. ▪ Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. ▪ Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure: ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures ▪ Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans le cas d'un relais de traitement pour ou à partir d'apixaban (voir rubrique 4.2) ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central. **4.8 Effets indésirables :** Résumé du profil de tolérance : La tolérance d'apixaban a été étudiée chez 11 886 patients FANV avec une exposition moyenne de 1,7 ans. Au cours des deux études de phase III dans la FANV, 24,4 % (étude apixaban vs warfarine) et 9,6 % (étude apixaban vs aspirine) des patients traités par apixaban (5 mg ou 2,5 mg) deux fois par jour ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables fréquents avec l'apixaban ont été les suivants : épistaxis, contusion, hématurie, hématome, hémorragie oculaire et hémorragie gastro-intestinale. L'incidence globale des évènements hémorragiques avec apixaban a été de 24,3 % dans l'étude apixaban vs warfarine et de 9,6 % dans l'étude apixaban vs aspirine. Dans l'étude apixaban vs warfarine, l'incidence des saignements gastro-intestinaux majeurs ISTH (y compris saignements du tractus GI supérieur, du GI inférieur et du rectum) avec apixaban a été de 0,76 % par an. L'incidence des hémorragies intraoculaires majeurs ISTH avec apixaban a été de 0,18 % par an. Tableau des effets indésirables : Le tableau 1 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). *Affections du système immunitaire* : ▪ Hypersensibilité (y compris éruption cutanée, réaction anaphylactique et œdème allergique) : Peu fréquent. *Affections du système nerveux* : ▪ Hémorragie cérébrale, autre hémorragie intracrânienne ou intrarachidienne (y compris hématome sous-dural, hémorragie sous-arachnoïdienne et hématome rachidien) : Peu fréquent. *Affections oculaires* : ▪ Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale) : Fréquent. *Affections vasculaires*: ▪ Autre hémorragie, hématome : Fréquent ▪ Hémorragie intra-abdominale : Peu fréquent. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* ▪ Épistaxis : Fréquent ▪ Hémoptysie : Peu fréquent ▪ Hémorragie du tractus respiratoire (y compris hémorragie alvéolaire pulmonaire, hémorragie laryngée et hémorragie pharyngée) : Rare. *Affections gastro-intestinales :* ▪ Hémorragie gastro-intestinale (y compris hématémèse et méléna), hémorragie rectale, hémorragie gingivale : Fréquent ▪ Hémorragie hémorroïdaire, hématochézie, hémorragie buccale : Peu fréquent ▪ Hémorragie rétropéritonéale : Rare. *Affections du rein et des voies urinaires* : ▪ Hématurie : Fréquent. *Affections des organes de reproduction et du sein* : ▪ Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale : Peu fréquent. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : ▪ Hémorragie au site d'administration : Peu fréquent. *Investigations* : ▪ Sang occulte positif : Peu fréquent. *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures* : ▪ Contusion : Fréquent ▪ Hémorragie traumatique, hémorragie post-procédurale, hémorragie au site d'incision : Peu fréquent. L'utilisation d'Eliquis peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes, et la sévérité varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement. Déclaration des effets indésirables suspectés : la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH Royaume Uni. Le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** EU/1/11/691/006-012. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 18 Mai 2011. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Septembre 2013. **DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (http://www.ema.europa.eu)

Pour la prévention de l'AVC en cas de FANV

Inclus dans les guidelines ESC 2012 sur la FA[1]

Pour la prévention de l'AVC chez vos patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque*

Choisissez ELIQUIS®: supérieur à la warfarine pour les 3 résultats clés suivants

- **a** **Supérieur** dans la prévention de l'AVC/embolie systémique[2] 21 % RRR**, p = 0,01
- **b** **Supérieur** dans le profil de sécurité par une diminution des saignements majeurs[2] 31 % RRR, p < 0,001
- **c** **Supérieur** dans la réduction des décès toutes causes confondues[2] 11 % RRR, p = 0,047
- **d** Pas de contrôle de l'INR[3]

ELIQUIS®: le seul anticoagulant oral avec

E TOUS LES ÉLÉMENTS CI-DESSUS

**RRR = Réduction Relative du Risque

***ELIQUIS®: Un nouvel inhibiteur oral direct du facteur Xa, indiqué dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que: antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT); âge ≥ 75 ans; hypertension artérielle; diabète; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II).[3]**

Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit d'ELIQUIS® et le Guide pour le Prescripteur pour de plus amples informations et les données de sécurité du produit. Veuillez également fournir à vos patients la Carte-Alerte Patient lorsque vous leur prescrivez ELIQUIS®.





Références: 1. Camm AJ *et al.* Eur Heart J 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs253. **2.** Granger CB *et al.* N Engl J Med 2011; 365: 981–992. **3.** ELIQUIS® (apixaban), Résumé des caractéristiques du produit.

Code matériel: 2355/140084
Date de préparation: janvier 2014







Le Luxembourg **au coeur** de la Recherche Clinique Européenne

En 2014, la conférence annuelle d'ECRIN, le Réseau Européen d'Infrastructures de Recherche Clinique, a eu lieu en conjonction avec la célébration de la Journée internationale des essais cliniques et avec la réunion du projet ECRAN dont l'objectif est de développer des outils pour communiquer les messages clés pour les citoyens, les patients, les professionnels de santé, des chercheurs, des décideurs et de la société sur la recherche clinique multinationale indépendante (http://ecranproject.eu/).



19 – 21 mai 2014

CONFERENCE EUROPEENNE SUR LA RECHERCHE CLINIQUE ORGANISEE PAR LE CRP-SANTE

L'ensemble de ces trois événements a été organisé par le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique au CRP-Santé, sous la direction du Dr Anna Chioti, et a eu lieu pour la première fois au Luxembourg du 19 au 21 mai 2014 à l'Abbaye de Neumünster.

L'organisation de cet événement par le CIEC et le CRP-Santé a représenté une excellente opportunité de promouvoir le Luxembourg et correspond à une étape clé dans l'histoire d'ECRIN. En effet, ce fut la première conférence pour ECRIN sous la forme juridique officielle des infrastructures de recherche en Europe. ECRIN est officiellement devenu ECRIN-ERIC (Consortium pour une infrastructure européenne de recherche) le 29 novembre 2013.

19 mai 2014

CONFERENCE ANNUELLE ECRIN



Pour rappel, ECRIN, «*European Clinical Research Infrastructure Network*», est l'infrastructure pan-européenne pour les recherches cliniques dotée d'un statut d'organisation internationale, et coordonnée par le **Pr Jacques DEMOTES.**
La conférence a été pour ce dernier l'occasion de rappeler la triple mission d'ECRIN:

1. faire de l'Europe un espace unique pour la recherche clinique en luttant contre les freins à la collaboration internationale dans ce domaine,
2. proposer, au travers d'un contrat de délégation de tâches avec le promoteur, un support à la réalisation d'études cliniques multinationales en Europe et
3. contribuer à la mise en place de réseaux d'investigation européens en s'appuyant sur des points de contact nationaux (actuellement dans le domaine des maladies rares, de la nutrition et du dispositif médical) [1].

Le réseau ECRIN s'appuie dans chaque pays sur un partenaire scientifique constitué d'un réseau



national d'infrastructures coordonné par un hub (c'est le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique du CRP-Santé pour le Luxembourg).

23 pays sont membres d'ECRIN à ce jour. Parmi ces pays, 5 sont membres d'ECRIN-ERIC: la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne et le Portugal. Des discussions sont en cours pour que d'autres pays rejoignent cette infrastructure, dont le Luxembourg.

Lors de cette journée, les membres du réseau ECRIN ont eu l'occasion de présenter l'état d'avancement des différents groupes de travail qui sont consacrés aux domaines des maladies rares, de la nutrition et du dispositif médical. Des progrès marqués ont également été réalisés par les groupes consacrés aux activités de monitoring, data management, éducation et communication, mais aussi par ceux liés à l'expansion du réseau et à la gestion de la nouvelle structure ECRIN-ERIC.

Enfin, l'ensemble des projets de recherche clinique académiques auxquels le réseau est actuellement impliqué a été revu, de même que les possibilités d'implication d'ECRIN dans le programme Horizon 2020 de la Commission Européenne.

20 mai 2014

CELEBRATION DE LA JOURNEE INTERNATIONALE DES ESSAIS CLINIQUES AU LUXEMBOURG

Une conférence européenne portée sur les essais adaptatifs en recherche clinique

Environ 200 personnes étaient invitées à la conférence 2014, essentiellement des membres du réseau ECRIN, comme le **Pr Christian GLUUD**, membre danois du comité exécutif d'ECRIN, et le **Pr Silvio GARATTINI**, Italien parfait francophone et directeur de l'Institut italien de recherche en pharmacologie clinique Mario Negri.



LA CÉLÉBRATION DU 20 MAI DANS LES HÔPITAUX DU LUXEMBOURG

Le CIEC-CRP-Santé a célébré la Journée Internationale de la Recherche Clinique le 20 mai en collaboration avec l'ensemble des hôpitaux du pays.
En collaboration étroite avec l'ensemble des hôpitaux du pays, les équipes du CIEC étaient présentes dans les halls d'accueil des hôpitaux afin d'aller à la rencontre du public, d'expliquer la recherche clinique et la recherche relative aux médicaments. Chaque visiteur s'est vu remettre un pilulier en forme de cœur, symbole du rôle clé que joue la recherche clinique en vue de faire progresser les traitements destinés aux patients. **Ce pilulier a du cœur: il est le symbole de toute la chaîne de médecins, professionnels de santé, chercheurs, infirmières de recherche qui sont impliqués dans le domaine de la recherche clinique.**
Le public a également pu bénéficier de la documentation sur la recherche clinique: brochure, visualisation du site internet dédié à la recherche clinique au Luxembourg, accessible au public: ***www.luxclin.lu***





Sir Iain Chalmers, Coordinateur de la James Lind Initiative, et Editeur de la James Lind Library (www.jameslindlibrary.org) a présenté l'historique des essais cliniques et leur évolution vers les concepts actuels qui permettent de tester des traitements de façon à répondre aux questionnements de la médecine basée sur les preuves (Evidence Based Medicine).
Plusieurs orateurs internationaux ont ensuite abordé et discuté la thématique des essais adaptatifs en recherche clinique.
Un essai adaptatif permet de modifier le plan d'étude et/ou de changer les paramètres statistiques en cours d'essai sans en affecter pour autant la validité ou l'intégrité de l'essai. L'effet recherché est l'amélioration de l'efficacité, de la rapidité et de la flexibilité des essais cliniques.
Cette nécessité s'explique par le développement de la biologie moléculaire qui a entraîné une série de nouveaux aspects notamment dans les traitements anticancéreux. De nombreuses substances nouvelles et potentiellement efficaces sont apparues sur le marché (telles que les «biologics», produits de fabrication biotechnologique), et les récents procédés diagnostiques (biomarqueurs) montrent que de nombreuses «sous-espèces» de cancer demandent des thérapies ciblées («targeted therapies»). On aboutit alors à des dilemmes à divers égards dans les plans d'études cliniques, car on part du principe que le traitement s'applique à un collectif de patients plus ou moins homogène, alors qu'il faut répondre à un besoin de «médecine personnalisée». Les essais expérimentaux «classiques» demandent de formuler a priori une série d'hypothèses sur les propriétés du traitement à tester. Dans les options thérapeutiques toutes récentes, les données existantes sont souvent insuffisantes pour le faire. C'est là qu'interviennent les essais adaptatifs. Ils sont destinés à accélérer le processus de développement des nouveaux traitements du cancer tout en respectant les exigences posées par la médecine personnalisée[2].



Le **professeur Silvio Garattini** a ensuite présenté la **version révisée de la déclaration d'Helsinki.** Cette déclaration, qui aura 50 ans en 2014, est un **document officiel de l'Association Médicale Mondiale** qui donne un cadre légal et éthique à la conduite des essais cliniques. L'un des points importants de la révision de cette déclaration concerne le recours aux placebos, qui posent toujours de nombreuses questions de déontologie médicale. En effet, est-il acceptable pour un médecin de prescrire un placebo à un patient sans lui dire que c'en est un afin d'en préserver l'efficacité éventuelle ? Il a été démontré que lorsque le sujet d'une étude clinique est prévenu qu'il risque de recevoir un placebo, l'effet placebo s'amenuise considérablement[1].

21 mai 2014

PRÉSENTATION DU PROJET ECRAN



La journée ECRAN fut un événement de communication transnationale sur les essais cliniques multinationaux avec l'objectif de faciliter une meilleure recherche clinique pertinente aux besoins des patients et de mettre en évidence le rôle croissant des patients dans la recherche clinique.
Le **Dr Paola Mosconi**, responsable du projet ECRAN, a présenté le portefeuille des ressources éducatives développées pour communiquer à la population générale - mais aussi aux professionnels de santé, aux chercheurs, aux décideurs et aux journalistes. Les différentes présentations et discussions de cette journée ont tourné autour des besoins tels que :

- L'importance de la compréhension du public des principes de base des essais cliniques, en favorisant la participation active des citoyens et des patients dans les essais, ainsi que de leurs représentants dans la conception même des essais.
- La nécessité de mener des essais



cliniques indépendants (et pas seulement sur les médicaments), avec comme buts d'optimiser les stratégies thérapeutiques, de répondre aux questionnements de la médecine basée sur les preuves et de réduire les inégalités de santé.

- Le besoin de transparence et de l'utilisation optimale des données pour permettre leur utilisation dans les analyses et méta-analyses, mais aussi pour éviter tout parti pris dans l'analyse, l'interprétation et la présentation des résultats.
- La nécessité d'une coopération multinationale, en profitant de la taille de la population de l'Europe, de la diversité des pratiques et des diverses expertises médicales.

Un autre point fort de la conférence fut la présentation d'un court-métrage expliquant la recherche clinique et plus particulièrement les essais cliniques randomisés. Le film a été réalisé dans le cadre du projet ECRAN et était disponible dans 23 langues de l'Union Européenne.

A l'occasion de la triple conférence européenne au Luxembourg, le Dr Anna Chioti a pris l'initiative de faire traduire le film ECRAN en Luxembourgeois par l'équipe du Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) du CRP-Santé. Il a ensuite été doublé par les équipes de science.lu (Fonds National de la Recherche – FNR). Le film est intitulé «Klinesch Fuerschung» et est visible sur Youtube, ainsi que sur le site du FNR via http://www.science.lu/de/content/medizin .



LES CONCLUSIONS DU DR ANNA CHIOTI: pourquoi le Luxembourg devrait adhérer à ECRIN-ERIC?

Que nous a déjà apporté la participation aux activités d'ECRIN ?

Au CIEC nous avons pris une part active dans les activités d'ECRIN au nom du CRP-Santé et nous nous sommes toujours efforcés à la fois de représenter les acteurs clés du Luxembourg au niveau européen, mais aussi de promouvoir et de diffuser l'information du réseau vers les investigateurs et partenaires de terrain. **Ceci a permis d'asseoir la réputation du CIEC en tant que partenaire incontournable pour le futur développement de la recherche clinique européenne.**

En 2011, nous avons constitué un **Comité Scientifique international** d'experts actifs dans la recherche clinique qui se réunit chaque année au Luxembourg avec comme objectif de valider ou de redéfinir, le cas échéant, la stratégie du CIEC. Un des axes stratégiques identifiés par notre groupe d'experts est notamment **l'adhésion du Luxembourg à ECRIN-ERIC** soulignant ainsi **la nécessité d'une coopération multinationale pour réaliser des essais cliniques indépendants.**

Parmi les membres de ce comité scientifique, on retrouve entre autres le **professeur Mario Dicato**, oncologue luxembourgeois renommé au niveau international pour son travail et son engagement en recherche clinique, mais aussi le professeur Silvio Garattini, Président du Conseil Scientifique d'ECRIN et Directeur de l'Institut Mario Negri à Milan, le professeur Christian Gluud, membre danois du comité exécutif d'ECRIN et le professeur Jacques Demotes-Mainard, Coordinateur du projet ECRIN et récemment nommé Directeur Général d'ECRIN-ERIC.

Cet engagement des leaders d'ECRIN au sein de notre comité scientifique prouve à quel point notre structure luxembourgeoise est désormais reconnue comme un des acteurs moteurs de la recherche clinique pan-européenne.

Quelle est la valeur ajoutée d'une participation luxembourgeoise à ECRIN-ERIC ?

ECRIN contribue à la **structuration des capacités de recherche clinique** à la fois aux niveaux national et européen par l'élaboration de normes et d'outils communs, et permet une meilleure harmonisation des procédures. La création d'un espace unique pour la recherche clinique en Europe



sera d'assurer le **recrutement facile de patients** et de permettre à l'industrie d'accéder directement à des sites de recherche multiples.
L'intégration du Luxembourg à ECRIN-ERIC permettra de participer à des études multinationales, mais aussi **d'augmenter la visibilité des activités des investigateurs luxembourgeois** qui auront ainsi la possibilité de bénéficier des services offerts par le réseau et d'explorer des **opportunités de collaboration européennes** pour augmenter la portée de leurs projets de recherche.

Les infrastructures comme ECRIN-ERIC, financées sous le programme FP7 le seront encore plus dans le cadre du **programme HORIZON 2020**. Les programmes de travail 2014-2015 d'Horizon 2020 consacrent une **part accrue à la recherche clinique** dans les domaines qui intéressent aussi notre communauté scientifique et médicale. La participation à ECRIN-ERIC permettra au Luxembourg de faire valoir les capacités à faire partie d'un consortium européen pour mener à bien les projets de recherche clinique pan-européens.
Enfin, grâce à ECRIN-ERIC, nous aurons accès à de **nouveaux outils éducatifs** en cours de développement et à des **réseaux académiques** proposant des formations certifiées pour les chercheurs et toutes les catégories de professionnels et de non-spécialistes concernés par la recherche clinique. Nous pourrons continuer à promouvoir la **qualité, la transparence et l'utilisation optimale des données de la recherche clinique** et à communiquer avec les patients et les citoyens sur les défis à relever par la recherche clinique et le potentiel qu'elle offre.

Quels sont les impacts socio-économiques escomptés de l'adhésion à ECRIN-ERIC ?

L'impact socio-économique de la recherche peut être évalué selon divers indicateurs tels que la **génération de connaissances de renommée mondiale** (p.ex. la citation des publications résultant de la recherche effectuée) [3].
Une recherche collaborative catalysant un important investissement dans le pays: les collaborations peuvent consister, de façon non-exhaustive, en un échange d'expertise, de matériels, à l'accès à des infrastructures, la co-publication d'articles ou l'obtention d'un financement conjoint. A travers l'adhésion à ECRIN-ERIC ainsi qu'aux programmes de recherche liés, le Luxembourg aurait la possibilité d'être plus impliqué dans le **renforcement des liens avec l'industrie** pour le bénéfice de la science européenne. Les partenariats du secteur académique/public avec le secteur industriel représentent une nouvelle façon de travailler qui permettrait à terme de traduire les innovations scientifiques remarquables en **bénéfice pour la santé publique et pour la société**, mais aussi une façon d'attirer des investisseurs potentiels dans le pays.
Le financement de la recherche peut générer des brevets et des revenus de licences. Les liens ainsi établis avec les entreprises peuvent aboutir à la **création d'emplois hautement qualifiés.** Ensuite, la commercialisation de la recherche peut générer des revenus qui peuvent à leur tour être réinvestis dans la recherche médicale.
L'adhésion du Luxembourg à ECRIN-ERIC donnera l'accès aux services proposés par l'infrastructure pour encadrer toutes les étapes des projets de recherche clinique mais aussi un accès privilégié à un réseau d'experts et d'acteurs européens de la recherche clinique, nous permettant ensemble d'identifier les opportunités de répondre aux besoins médicaux de notre société.
Suite à cette «évolution naturelle», la prochaine étape logique serait que le Luxembourg se joigne à ECRIN-ERIC et obtienne officiellement sa place bien méritée sur la carte de recherche clinique de l'Union Européenne. Mais ceci implique un engagement encore plus important de la part de notre institution et de notre ministère de tutelle, afin de démontrer que le Luxembourg, à travers le CIEC, peut être un partenaire crédible d'ECRIN et une structure pérenne dans le futur paysage de la recherche clinique luxembourgeoise et européenne. ■

Références :
1. http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/73464.htm
2. Jan C. Schuller (EORTC). L'essai adaptatif en recherche clinique. Forum Med Suisse 2011;11(16–17):296–299
3. Measuring the link between research and economic impact - report of an MRC consultation and workshop. (http://www.mrc.ac.uk/Fundingopportunities/Highlightnotices/Research_economicimpact/MRC008598)

NOUVEAU pour vos patients **diabétiques de type 2**

Produit	Conditionnement	Prix Public §
BYDUREON® 2mg	4 kits injection (1 mois)	95,69 €

La liberté d'**une seule injection** par semaine

2% de diminution de l'HbA_{1c}
par rapport à la valeur de départ[2,3]

Contrôle glycémique continu[1]

4kg de perte de poids* potentielle
soutenue sur 52 semaines[2,3]

1 injection hebdomadaire[1]
qui s'adapte parfaitement au style de vie des patients



Once-weekly

BYDUREON®

exenatide 2mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection

* BYDUREON® n'est pas indiqué pour le traitement de l'obésité et la perte de poids était un critère secondaire dans les études cliniques.
§ Liste positive

1. BYDUREON® Summary of Product Characteristics, latest version.
2. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care*. 2010;33:1255-1261.
3. Open-labelled randomised controlled trial (ITT, n=295) with three primary objectives of efficacy of Bydureon versus Byetta at 30 weeks; safety, tolerability and efficacy of 52 weeks of Bydureon treatment; safety and efficacy of switching from Byetta to Bydureon from Weeks 30 to 52 (evaluable population, n=241).

NS 150931 rev date 04/2014

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide.Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3.FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle.**4.DONNEES CLINIQUES 4.1Indications thérapeutiques** BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association :à la metformine ,aux sulfamides hypoglycémiants, aux thiazolidinediones, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.**4.2Posologie et mode d'administration**Posologie La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine.Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement.Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour.L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiants.Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).Populations particulières*Patients âgés* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Insuffisants rénaux). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).*Insuffisants rénaux* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients.BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').*Insuffisants hépatiques* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).*Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de BYDUREON chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration BYDUREON est à administrer par le patient lui-même. Chaque kit doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois.Un apprentissage adéquat est recommandé pour les personnes autres que professionnels de santé administrant le produit. Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement par le patient.Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant.Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP et le « Manuel d'utilisation ».**4.3Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** BYDUREON ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.BYDUREON ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».Insuffisance rénale Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide deux fois par jour, par conséquent BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée.Il y a eu de rares notifications spontanées d'altération de la fonction rénale avec exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces évènements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.Maladie gastro-intestinale sévère BYDUREON n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de BYDUREON n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère.Pancréatite aiguë Il y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Si une pancréatite est suspectée, BYDUREON et tout autre médicament potentiellement suspect doivent être arrêtés. Une fois le diagnostic de pancréatite établi, le traitement par BYDUREON ne doit pas être repris.Association de médicaments L'utilisation de BYDUREON en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitinides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de BYDUREON en association avec exénatide deux fois par jour (BYETTA) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.Hypoglycémie Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque BYDUREON était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée. Perte de poids rapide Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères. Interaction avec la warfarine Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été observés, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation de la warfarine en association avec l'exénatide (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP).Arrêt de traitement Après l'arrêt du traitement, l'effet de BYDUREON peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent.**4.5 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité d'emploi Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 % sous traitement par BYDUREON) étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée et constipation). Le seul effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiants), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON étaient d'intensité légère à modérée.Les évènements pancréatite aiguë et insuffisance rénale aiguë ont été rarement rapportés depuis qu'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').Résumé des effets indésirables sous forme de tableau Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON issues des études cliniques avec une incidence ≥ 1 % sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.Les données source comprennent deux études contrôlées *versus* placebo (10 et 15 semaines) et 3 études comparant BYDUREON soit à l'exénatide deux fois par jour (une étude de 30 semaines), soit à la sitagliptine et la pioglitazone (une étude de 26 semaines), ou à l'insuline glargine (une étude de 26 semaines). Les traitements de fond incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements antidiabétiques oraux.De plus, le Tableau 1 inclut les événements issus de la notification spontanée qui n'ont pas été observés dans les études cliniques (fréquence considérée comme indéterminée) ou qui ont été observés dans les études cliniques en utilisant la base de données des études cliniques pour estimer la fréquence.Les effets indésirables observés après commercialisation et au cours d'études cliniques avec exénatide deux fois par jour et qui n'ont pas été observés avec BYDUREON avec une incidence ≥ 1 % sont listés ci-dessous.Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées **Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (fréquence indéterminée[2])**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant) (Très fréquent[1,3]), Diminution de l'appétit (Fréquent[1,3]) **Affections du système nerveux** Céphalées,Sensation vertigineuse (Fréquent[1,3])**Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale(peu fréquent[4]),Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'),Nausées,Vomissements,Diarrhée (Très fréquent[1,3]), Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent[1,3]),Distension abdominale, Eructation (fréquent[1]),Constipation (Très fréquent[1]),Flatulence (fréquent[1,3]) **Affections du rein et des voies urinaires** Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (fréquence indeterminée[2]).**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indeterminée[2]), Prurit, et / ou urticaire (peu fréquent[1]),Oedème angioneurotique (fréquence indeterminée[2]) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (très fréquent[1]),Fatigue (fréquent[1,3]), Erythème au site d'injection,Eruption au site d'injection,Somnolence (fréquent[1]). *[1] Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 592, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 135) [2] Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées pour BYDUREON.[3] La fréquence des effets indésirables était la même dans le groupe de traitement exénatide deux fois par jour.[4] Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 2 898 (incluant toutes les études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité d'emploi).*Les effets indésirables observés après commercialisation issus de la notification spontanée et des études cliniques avec exénatide deux fois par jour et n'ayant pas été observés avec BYDUREON avec une incidence ≥ 1 % sont listés ci-dessous :**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Déshydratation, généralement associée à des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées (rare[2]) **Affections du système nerveux** Dysgueusie (Peu fréquent[2]) **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Hyperhidrose (Fréquent[1]), Alopécie (Rare[2]) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Asthénie, Sensation de nervosité (Fréquent[1]), **Investigations** Augmentation de l'INR (international normalised ratio) lors de l'utilisation concomitante avec la warfarine, parfois associés à des saignements (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Rare[2]).*[1] Fréquence basée sur les données issues des études cliniques avec exénatide deux fois par jour.[2] Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées avec exénatide deux fois par jour.*Description des effets indésirables sélectionnés *Hypoglycémie* L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (15,9 % *versus* 2,2 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline glargine chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % *versus* 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % *versus* 42 %).A travers toutes les études, la plupart des épisodes (96,8 % n=32) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable.*Nausées* L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement.Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par BYDUREON, de 5 % chez les patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour.*Réactions au site d'injection* Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par BYDUREON comparé aux patients traités par un comparateur (16 % *versus* 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant BYDUREON. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines. *Immunogénicité* Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYDUREON peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps.La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné. Dans les études cliniques avec BYDUREON, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à BYDUREON était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie.Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide. Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par BYDUREON. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).*Perte de poids rapide* Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par BYDUREON ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives).*Augmentation de la fréquence cardiaque* Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec BYDUREON. Quinze pour cent des patients traités par BYDUREON ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5% à 10% des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm.**5.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG,Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge,Middlesex, UB8 1DH,Royaume–Uni **6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/11/696/001-002 **7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8.DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 01-2014

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/

Un **congrès** tombé à l'eau

Le déclenchement de la première guerre mondiale est commémoré un peu partout par des conférences, des expositions. L'université de Luxembourg avait préparé une rétrospective qui fut victime de l'austérité budgétaire du gouvernement. Avec ces quelques lignes j'aimerais aider à combler le vide provoqué par l'annulation de cette exposition qui aurait sans doute contribué à une meilleure compréhension du contexte historique.

Dr Henri Kugener



Dr Lucien BUFFET (1861 - 1941), directeur de l'HNPE de 1904 à 1929

Le grand-duché fut bien surpris par cette guerre. Malgré des traités internationaux garantissant sa neutralité (y inclus un article interdisant l'utilisation des chemins de fers à des fins militaires) on assista impuissant à l'invasion des troupes de l'empereur: dans la soirée du dimanche 2 août, occupation de la gare de Troisvierges, dans la nuit du 3 août à partir de 3 heures, les soldats allemands empruntaient le pont de Wasserbillig. Petite riposte des autorités luxembourgeoises, un barrage établi sur les rails à Roodt/Syr qui fut vite écarté par un train blindé arrivant en gare de Luxembourg à 6 heures du matin…

Notons en passant un incident frontalier mineur en 1913, dénotant un irrespect de la souveraineté de notre pays:
«*Esch a.d. Alz., 12. Juli. Ein mit Bäumen beladener Wagen der preußischen Militärverwaltung, der von einem Feldwebel und zwei Soldaten in voller Uniform und Bewaffnung begleitet ist, fährt seit einigen Tagen über Schifflingen kommend, durch unsere Stadt nach Deutsch-Oth. Die Leute sollen den Transport für den Vermessungsdienst bewerkstelligen. Im Publikum kommentiert man diese "Invasion» und man fragt sich, ob die drei feldmäßig ausgerüsteten Krieger berechtigt sind, mit ihrem Gespann über luxemburgisches Gebiet zu fahren. Was sagt unser Kriegsminister zu dieser Grenzverletzung*»?

Aucune riposte

L'invasion, cette-fois-ci, avait un caractère drôlement plus sérieux. Protestations du major de l'armée, protestation du ministre d'Etat, mais absence de toute riposte armée. Le Luxembourg, conscient de la suprématie allemande, laissa le Kaiser déployer son armée et pria la population de s'abstenir de tout acte irréfléchi:
«*Wir bitten die Bevölkerung, volle Ruhe zu bewahren, sich jeder feindseligen Handlung zu enthalten und durch eine herausfordernde Haltung dem Lande nicht noch größere Schwierigkeiten zu bereiten. Eine weitere Invasion deutscher Truppen scheint bevorzustehen. Die Mitglieder der Regierung Eyschen, Mongenast, de Waha*» (L.W. du 3.8.1914).

Les frontières se fermaient, laissant tout juste les étudiants luxembourgeois regagner leurs familles. Craignant des conséquences plus fâcheuses, le ministère organisa de suite des cours d'infirmier:
«*Der Sanitätsinspektor des Kantons Luxemburg, Hr. Dr. August Weber, eröffnet am Donnerstag nachmittag um 5 Uhr einen Kursus über Hilfeleistungen bei Verletzten. Der Kursus findet statt im Hospital zu Eich. Teilnehmer und Krankenschwestern sind in anbetracht der ernsten Lage sehr willkommen*» (L.W. du 4.8.1914).

Les autres médecins n'avaient aucun surplus de travail dans cette première phase de la guerre. Tout le monde était déçu que les Allemands avaient manqué à leur parole de respecter la neutralité du pays – mais nos médecins avaient une raison de plus d'en vouloir à l'envahisseur: le rêve d'un beau congrès qui s'évanouissait. Depuis des mois la presse avait parlé de cet événement exceptionnel:
«*Aerztekongress in Luxemburg. Der 24. Kongreß der Irren- und Nervenärzte aller Länder französischer Zunge*

wird vom 3. zum 7. August 1914 in der Stadt Luxemburg tagen. Dieser Kongreß, welcher viele Gelehrte nach Luxemburg führen wird, findet statt unter dem Patronate eines Komitees, welches aus luxemburgischen Notabilitäten, dem Präsidenten des Medizinalkollegiums und dem Präsidenten der Gesellschaft für Medizinalwissenschaft bestehen wird. An sämtliche luxemburgische Aerzte sind Einladungen ergangen. Für die Tage des Kongresses ist eine Besichtigung des Mondorfer Staatsbades in Aussicht genommen, desgleichen ein Ausflug im Automobil zu den Hauptsehenswürdigkeiten des Landes. Zum Schlusse des Kongresses ist eine 4tägige Rundreise geplant über Metz, Mainz, durch das Rheintal (per Dampfschiff) bis Köln und durch das Moseltal zurück» (L.W. vom 20.4.1914).

«Luxemburg. 23. Juli. Der 24. Kongreß der Irren- und Nervenärzte Frankreichs und der Länder französischer Zunge findet vom 3. bis zum 7. August in Luxemburg statt. Das Ehrenkomitee für diese wissenschaftliche Veranstaltung bilden die Herren Staatsminister Eyschen, der französische Gesandte Mollard, der belgische Gesandte Graf Van den Steen de Jehay, Generaldirektor de Waha, Aug. Laval, Vannerus, Arendt, Präsident des Obergerichtshofes. Generalstaatsanwalt Thorn, Bürgermeister München, Dr. Fonck, Dr. Flesch und Dr. Praum. Das Programm der Arbeiten und Ausflüge ist folgendes: Montag, 3. August: halb 10 Uhr vormittags: Feierliche Eröffnungsversammlung im Festsaal des Cerclegebäudes: nachmittags Sitzung: abends Empfang durch die Stadtbehörde. Dienstag, 4. August: morgens: Sitzung: nachmittags: Ausflug nach Bad Mondorf: abends: Empfang beim französischen Gesandten. Mittwoch, 5. August: morgens und nachmittags Sitzungen: abends Empfang durch den Präsidenten und die Mitglieder des Kongresses. Donnerstag, 6. August: Automobilausflug über Esch a. d. Sauer und Wiltz: Frühstück in Clerf: Rückfahrt durch das Ourtal, über Vianden und Diekirch: Ankunft in Ettelbrück gegen 4 Uhr: Besuch der Heilanstalt unter Führung des Arzt-Direktors Herrn Dr. Büffet und Abschluß der Arbeiten: Imbiß in der Heilanstalt zu Ettelbrück: Rückfahrt nach Luxemburg. An den Kongreß schließt sich ein fakultativer Ausflug an den Rhein an über Metz (Aufenthalt), Mainz (Aufenthalt), Schiffahrt bis Koblenz, Königswinter, Bonn, Köln» (E.T. vom 23.7.1914).





Création

L'Association du Congrès de Psychiatrie et Neurologie de Langue Française (CPNLF) a été fondée en 1889. Lors du Congrès International de Médecine Mentale qui se tint à Paris en 1889, les aliénistes français décidèrent de se réunir annuellement, et c'est à Rouen qu'eut lieu en 1890 la première réunion.

A cette première cession du «Congrès des Aliénistes Français» fut décidée l'admission des aliénistes belges et suisses parlant français et le Congrès fut rebaptisé «Congrès des Aliénistes des Pays de Langue Française». Il fut proposé, en 1893, d'y adjoindre les neurologistes, si bien qu'en 1894, à Clermont-Ferrand, il devint «Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française».

Elle a pour but de favoriser des rencontres scientifiques aux confins de la psychiatrie, de la neurologie, des neurosciences, des sciences psychosociales et de l'expérience quotidienne liées aux pratiques de l'exercice médical, en étant largement ouverte à différents types de pratiques et d'acteurs de santé.

Perspective d'une compensation:

«Luxemburg. 6. Aug. Luxemburger im Ausland. Auf dem Straßburger Kongreß der Irren- und Nervenärzte Frankreichs und der Länder französischer Zunge war unser Land durch die HH. Büffet, Forman und E. Welter vertreten. In der Dienstagsitzung des Kongresses ist einstimmig beschlossen worden, den nächsten Kongreß im kommenden Jahr in Luxemburg abzuhalten» (E.T. vom 6.8.1920).

Le congrès eut lieu à Luxembourg début août 1921, nous en reparlerons... ■

Xofigo® (radium 223):
premier bilan clinique et perspectives

Le Xofigo® (radium 223) est un nouveau traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses. Nous faisons le point avec le Dr Patrick Paulus, médecin nucléariste au CHL, qui a administré ce traitement chez les premiers patients au Luxembourg.



Quel est le mode d'action du Xofigo® ?

Dr Paulus: *«Le Xofigo® est un chlorure de radium, qui a le même comportement que le calcium, et agit en se substituant à ce dernier. Il est donc absorbé par l'action des ostéoblastes et intégré à la matrice cristalline d'hydroxyapatite, ce qui lui permet d'agir localement au cœur de l'os, de façon très ciblée.»*

Ce ciblage est encore amélioré par le type de rayonnement…

Dr Paulus: *«En effet, le Xofigo® est un émetteur alpha qui agit sur une distance de 1 à 10 cellules. Il épargne donc largement la moelle hématopoïétique. C'est ce qui explique que dans l'étude de phase 3 ALSYMPCA (C. Parker et al), on n'observe que 12% de toxicité hématopoïétique, alors qu'avec un émetteur bêta cet effet secondaire est quasi systématique.»*

Quelle est votre expérience clinique à ce jour ?

Dr Paulus: *«Nous avons jusqu'à présent traité trois patients atteints d'un cancer de la prostate. L'un de ces patients, âgé de plus de 80 ans, a connu une réduction impressionnante de la masse tumorale. Cet effet tumoricide s'est d'ailleurs traduit chez ce patient par une certaine asthénie durant la semaine qui suivit le traitement, suite au catabolisme tumoral et aux processus d'élimination subséquents. Le résultat dépasse toutefois nos espérances, et aujourd'hui ce patient – qui a reçu sa troisième injection – fait son jardin et mène une vie normale sans douleurs liées à son affection métastatique.*

«Nos deux autres patients ont connu des résultats certes moins impressionnants, mais conformes aux attentes, à savoir une réduction des douleurs (et de la consommation d'antalgiques), avec globalement une amélioration de la mobilité et de l'énergie vitale. Ces patients sont illustratifs de ce que l'on vise : améliorer la survie tout en maintenant la qualité de vie du patient.»

Au CHL, l'utilisation d'un émetteur alpha signait une nouveauté, y compris sur le plan de la manipulation. Le radium 223 vous a-t-il posé des difficultés ?

Dr Paulus: *«En termes d'irradiation, le risque est quasiment nul. Par ailleurs, les particules alpha sont arrêtées par*

DÉVELOPPEMENTS EN COURS

De par son mode d'action, le Xofigo® concerne les patients atteints de métastases ostéocondensantes, typiques du cancer de la prostate où elles représentent 80% des cas. Mais le mode d'action du produit ouvre de nouvelles perspectives.

Dr Paulus: *«Ces métastases concernent aussi 40% de cas dans le cancer du sein et 8% des cas dans le cancer du poumon. Des travaux de phase II sont d'ailleurs en cours avec le radium 223 dans le cancer du sein avec métastases osseuses.»*



une simple feuille de papier. Du point de vue pratique, le produit s'administre par voie intraveineuse lente, à une posologie adaptée au poids du patient. Notre préoccupation majeure a été d'éviter tout risque de contamination par la gestion de l'acheminement du produit, la conservation des 'déchets' et l'information du patient et de sa famille.»*

MESSAGE À RETENIR

Xofigo® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.

Xofigo® en tant qu'émetteur de particules alpha propose un mécanisme d'action unique, qui le distingue des médicaments anti-tumoraux existants. Son indication a été accordée sur base de résultats excellents observés dans l'étude pivotale ALSYMPCA. Par rapport à un placebo, Xofigo® offre:

1. un bénéfice significatif en survie
2. un effet bénéfique sur la prévention des événements symptomatiques osseux
3. une réduction démontrée des douleurs osseuses
4. un profil de tolérance favorable et gérable
5. une meilleure qualité de vie.

Quelles sont les associations thérapeutiques possibles ?

Dr Paulus: *«Un de nos trois patients traités par Xofigo® est resté sous abiratérone, par exemple. Ce traitement peut donc se combiner à tous les autres types de traitement: l'hormonothérapie ou la chimiothérapie, mais également une radiothérapie externe ciblée, les immunothérapies et les inhibiteurs de l'angiogenèse qui sont en passe de révolutionner notre approche de l'affection.»* ■

Le regard de l'oncologue

C'est au Dr Guy Berchem que nous laisserons le mot de la fin. Le CHL s'est en effet investi d'emblée afin de pouvoir disposer du Xofigo® dans les meilleurs délais.

Dr Berchem: *«Le Xofigo® est le premier médicament à avoir montré une telle amélioration de la survie – plusieurs mois - dans le cancer de la prostate avec métastases osseuses. Nous sommes en outre dans une nouvelle classe, qui peut s'associer aux autres : aux molécules existantes comme aux molécules qui vont arriver sous peu. La toxicité est en outre faible par rapport aux anciens isotopes, comme le strontium et le samarium, qui étaient grevés d'une importante toxicité hématologique.»*

S'agissant d'un isotope nouveau, note encore le Dr Berchem, ceci implique évidemment toutes les mesures requises en termes de radioprotection, pour les patients comme pour le personnel et l'environnement de l'hôpital. Et en la matière, l'oncologue salue clairement la bonne diligence de tous les acteurs, qui ont œuvré pour que le CHL puisse proposer aux patients les nouveaux traitements dans les meilleurs délais. ■



Dr R. Dehesbaye,
d'après un entretien avec le
Dr Patrick Paulus et le Dr Guy Berchem

Le Xofigo® (radium 223) est un produit des laboratoires Bayer.

MICRONISÉ

daflon® 500

Prix public
(= à charge du patient)

120 comprimés : 34,96 €
90 comprimés : 29,85 €
60 comprimés : 22,11 €
30 comprimés : 13,83 €

Parce que la maladie veineuse chronique évolue…



International Grade A guidelines

UN PHLÉBOTROPE DE RÉFÉRENCE[1] POUR UN TRAITEMENT EFFICACE À UN PRIX PLUS AVANTAGEUX

DENOMINATION DU MEDICAMENT: DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. Pour la liste complète des excipients, voir le résumé des caractéristiques du produit. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES: -** Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, œdème, troubles trophiques. - Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie : **Maladie veineuse:** Posologie usuelle : 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. - **Maladie hémorroïdaire:** Crise aiguë: 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours. Traitement de fond : 2 comprimés par jour. **Mode d'administration**: Voie orale **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du produit. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI*:** L'administration de ce produit en traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu. **INTERACTION(S)*:** aucune interaction n'a été rapportée jusqu'à ce jour. **FECONDITE* - GROSSESSE / ALLAITEMENT*:** Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 pendant le 1er trimestre de grossesse. Daflon 500 ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES* - EFFETS INDESIRABLES:** Les effets ou évènements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100 à <1/10); peu fréquent (≥1/1,000 à <1/100) ; rare (≥1/10,000 à <1/1,000) ; très rare (<1/10,000); fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles): Affections du système nerveux: *rares*: vertiges, céphalées, malaise. Affections gastro-intestinales: *fréquents*: diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement – *peu fréquents* : colite. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : *rares* : rash, prurit, urticaire – *fréquence indéterminée* : œdème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement œdème de Quincke. **SURDOSAGE* PROPRIETES* :** Vasculoprotecteur et veinotonique. Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour : au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse ; au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire ; au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **PRESENTATION*:** Boîte de 30, 60, 90 ou 120 comprimés pelliculés **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles, Belgique **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** BE145153 **MODE DE DELIVRANCE:** Libre. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** date de l'approbation: 01/2013 date de révision: 09/2013 *pour une information complète, se référer au RCP



Date d'approbation de l'information médicale : 20/03/2014

1.Nicolaides el al. International Angiology Vol. 27, 2008

Votre partenaire en phlébologie



DOSSIER
Ortho & Rhumato

...à lire aussi:



L'European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) organise désormais conjointement avec l'International Osteoporosis Fundation (IOF), son congrès mondial consacré aux maladies musculo-squelettiques. Cette année, une attention toute particulière était consacrée à l'arthrose avec la publication de nouvelles recommandations pour le traitement à l'initiative d'une Task Force européenne et au recadrage de l'utilisation de la DXA et du modèle FRAX pour le diagnostic et le suivi de l'ostéoporose.

FRAX et risque fracturaire

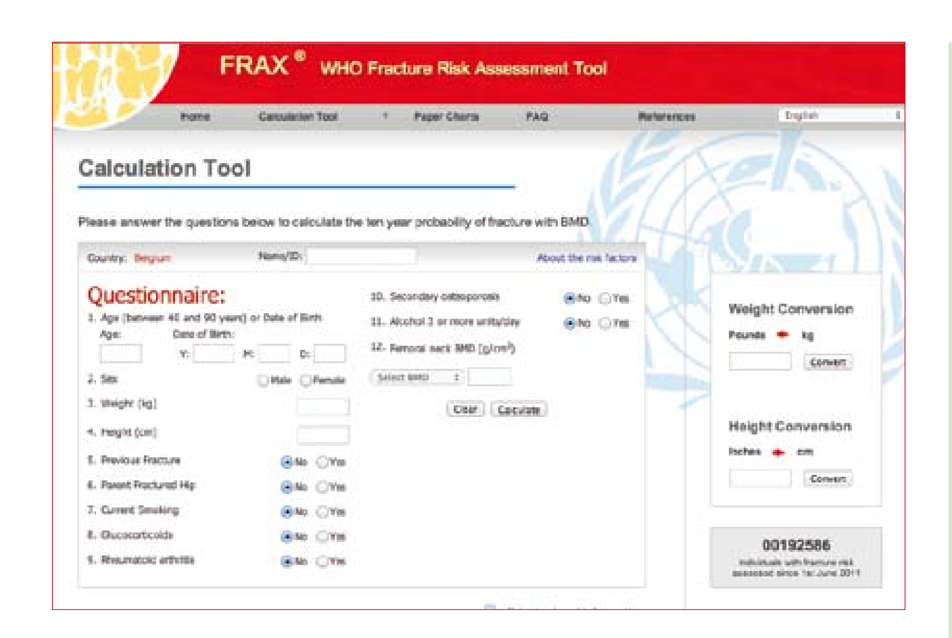
Bien choisir son modèle selon la population étudiée

Le modèle FRAX doit être choisi selon les origines du patient et non selon le pays de résidence. C'est ce que préconise cette étude suédoise qui a comparé des patients suédois de naissance à des immigrés vivants sur le sol suédois.

Dr Claude Biéva

Le FRAX est ce modèle d'évaluation du risque fracturaire apparu en 2008 qui reflète la probabilité de survenue d'une fracture ostéoporotique majeure (fémur, poignet, humérus, tassement vertébral) dans les 10 années à venir. Il prend en compte une série de facteurs de risque tels que l'âge, le sexe, le BMI, les antécédents de fractures, etc et est devenu au fil du temps le complément indispensable de la mesure de la densité minérale osseuse (DMO).

Le point conceptuel important est que le FRAX ne peut s'utiliser que dans les



pays pour lesquels des données épidémiologiques sont disponibles. Un calcul a en effet montré qu'à facteur de risque comparable, l'incidence fracturaire n'est pas la même aux Etats-Unis ou en Europe.

Distinguer natifs et immigrés

Cette étude suédoise a comparé l'incidence de fractures de hanche survenues entre 1987 et 2002 chez des hommes et des femmes de 50 ans et plus vivant en Suède. Cette population se compose de 5 millions de Suédois de naissance et 423.000 étrangers implantés en Suède. Les effets de l'âge, du sexe et le temps de l'immigration sur la survenue des fractures de hanche ont été analysés par une extension de la régression de Poisson. Sur un total de 249.850 Suédois natifs et 3.258 étrangers, le risque de fractures de hanche est plus élevé chez les sujets nés en Suède (HR=1,6) comparés aux étrangers (HR=1,4).



L'incidence des fractures de hanche s'accroît avec l'âge dans les 2 groupes, mais elle est quasiment doublée chez les Suédois de naissance. Sur le long terme, on s'aperçoit aussi que l'incidence des fractures de hanche chez les étrangers augmente proportionnellement au temps passé dans le pays (0,4%/an). Pour les auteurs de l'étude, ces données montrent qu'il faut soigneusement choisir son modèle FRAX selon le pays d'origine des personnes chez lesquelles on pratique cette évaluation, plutôt que d'utiliser le modèle national. ■

Source: Johansson H, et al. ESCEO 2014; # OC 28



Dr Adrien Wijne
Chirurgie orthopédique
Centre Hospitalier Emile Mayrisch (CHEM)
Esch-sur-Alzette

L'expert du mois

Il l'a dit...

«L'orthopédie est une discipline manuelle, concrète, et surtout positive.»

…mais aussi:

«C'est au patient de décider quand il voudra se soumettre à l'opération proposée, et ceci auprès du médecin de son choix ainsi que de l'institution hospitalière de son choix. On n'achète pas une voiture en dix minutes, il en va de même pour décider du passage à l'acte chirurgical.»

...A LIRE EN PAGE 46





Un taux faible de vitamine D **accroît le risque à 10 ans**

Chez la personne âgée, un taux insuffisant de vitamine D contribue à accroître le risque de fractures ostéoporotiques. La supplémentation est destinée à prévenir ce risque, mais qu'en est-il si cette supplémentation est insuffisante, inexistante ou le patient non compliant ?

Dr Claude Biéva

Le déficit en vitamine D est associé à une faiblesse musculaire à l'origine de fractures par chute. Une étude a notamment montré que les taux les plus bas de vitamine D s'observent dans un groupe de patients présentant des fractures distales du radius.

Un quart des patients étaient en insuffisance (50-80 nmol/l) et 18% étaient carencés (<50 nmol/l) versus respectivement 11% et 2% dans le groupe témoin. La supplémentation est dès lors destinée à corriger ce statut et à prévenir le risque fracturaire.

Le déficit en vitamine D est associé à une faiblesse musculaire à l'origine de fractures par chute.

Mais qu'en est-il à long terme si la prescription est insuffisante, inexistante ou que simplement le patient n'est pas compliant ?

Un risque majoré à 10 ans

Cette étude suédoise a inclus 1.044 femmes âgées de 75 ans à l'inclusion dont 715 seront suivies pendant 5 ans.

Les taux de 25-OH vitamine D (nmol/l) sont classés en faibles (< 50), intermédiaires (50-75) et hauts (> 75). L'incidence des fractures de hanche à 10 ans est significativement plus basse chez les patientes qui ont des taux en 25-OH vitamine D (25-OHD) supérieurs à 50 nmol/l à l'inclusion et maintiennent ce taux à 5 ans (6,9% versus 20,6%, p = 0,005).

La proportion de fractures estimée sur base du FRAX est respectivement de 26,2% et 30% dans le groupe à taux élevés et intermédiaires, contre 45,6% dans le groupe à taux de 25-OHD faible. L'incidence des fractures vertébrales, au radius et à l'épaule n'est pas associée au statut en 25-OHD dans cette étude. La plupart de ces fractures apparaissent entre 5 et 10 ans après l'inclusion, mais le moment d'apparition de la première fracture est indépendant du taux initial de 25-OHD.

Pour les auteurs, il est clair que dans cette population de femmes âgées, une insuffisance en 25-OHD persistante pendant 5 ans est associée à un risque accru à 10 ans de fractures ostéoporotiques. De quoi encourager la prescription et s'assurer de la bonne compliance du patient. ■

Source: Buchebner D, et al. ESCEO 2014; # OC 19



Infection par le VIH et microstructure osseuse:

prévenir le risque fracturaire

Grâce aux trithérapies, les patients séropositifs ont une espérance de vie comparable à celle de la population générale. Le virus et dans une moindre mesure le traitement antirétroviral seraient à l'origine d'une ostéoporose précoce et d'un risque fracturaire majoré. Faut-il renforcer la prévention chez ces patients ?

Dr Claude Biéva

La prévalence de l'ostéoporose chez les patients infectés par le VIH varie selon les études de 3% à 22% avec un risque fracturaire de 2 à 4 fois plus important que celui observé dans la population générale. Deux raisons sont avancées pour expliquer ce constat, le virus per se et le traitement antirétroviral. Tout comme chez le sujet sain, les facteurs de risque d'ostéoporose sont l'âge, un faible BMI, une corticothérapie antérieure, le tabagisme, l'alcoolisme, des antécédents de fracture du col du fémur dans la famille, une faible activité physique, etc. Aujourd'hui, on constate que les thérapies antirétrovirales allongent significativement la durée de vie des patients séropositifs.

L'objectif de cette étude était d'évaluer leur statut osseux en préalable à la mise en place éventuelle d'une politique renforcée de prévention du risque fracturaire.

Une DMO abaissée

L'étude a inclus 33 hommes séropositifs (âge moyen: 64 ans, BMI moyen: 25,7, durée de l'infection: 17 ans, taux de lymphocytes CD4+: 1612/mm³), traités avec succès par une thérapie antirétrovirale (charge virale ARN-HIV indétectable) et 195 hommes séronégatifs aux caractéristiques démographiques comparables aux patients séropositifs.

Dans le groupe VIH+, les taux de CTX, PINP et de vitamine D sont plus élevés ($p < 0,002$) avec un taux de testostérone similaire entre séropositifs et séronégatifs ($p = 0,68$). Les séropositifs ont une densité minérale osseuse (DMO) plus faible que les séronégatifs au fémur proximal (T-score – 0,7 versus – 0,4, $p = 0,027$) mais la DMO au rachis lombaire est similaire entre les 2 groupes.

Au radius distal et au tibia, les DMO sont significativement abaissées chez les séropositifs ($p < 0,01$) avec une épaisseur corticale diminuée (- 10,5%, $p < 0,01$).

Prévenir le risque fracturaire

Pour les auteurs, cette étude démontre clairement que l'infection à long terme par le VIH amène des altérations de la microstructure osseuse au niveau à la fois cortical et trabéculaire et ce en dépit d'une supplémentation en vitamine D. Ces altérations qui ne s'expliquent pas par un hypogonadisme sont associées à des taux élevés des marqueurs du turn-over osseux.

Ces données justifient la mise en place d'une politique renforcée de prévention du risque fracturaire dans cette population de séropositifs âgés de 60 ans ou plus. ■

Source: Biver E, et al. ESCEO 2014; # OC15

Un algorithme **pour la prise en charge** de l'arthrose en Europe





L'équipe de Liège (Belgique) sous la houlette du Pr Jean-Yves Reginster a présenté un algorithme décisionnel pour la prise en charge de l'arthrose au World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. «L'objectif n'est pas de réécrire les recommandations de l'ACR ou d'autres sociétés savantes mais d'aider les médecins à s'y retrouver en proposant un fil rouge clair et adapté aux patients européens», a souligné le Pr Reginster.

Dr Claude Biéva

L'arthrose devrait bientôt affecter près de 30% des plus de 65 ans. Face à cette montée inquiétante, la communauté médicale se mobilise pour en faire une maladie gérable avec de vraies solutions thérapeutiques et non plus une fatalité inéluctable.

> L'arthrose devrait bientôt affecter près de 30 % des plus de 65 ans.

De grandes sociétés savantes comme l'ACR (2012), l'EULAR (2003), l'OARSI (2014) et le NICE (2014) ont publié des recommandations très formelles, mêlant les approches pharmacologiques et non pharmacologiques, mais pour le Pr Reginster, *«celles-ci sont parfois difficiles à transposer simplement parce qu'elles sont rédigées à l'attention de cliniciens américains qui soignent des patients américains ou ne prennent pas en compte les «effect size» des différents traitements ou les rapports coûts/bénéfices mentionnés dans les dernières études».*

Proposer un fil rouge

C'était l'objectif de cette task force composée majoritairement de rhumatologues européens et d'épidémiologistes. Pour le Pr Reginster, *«nous voulions avant tout aider le clinicien à s'y retrouver facilement dans les recommandations existantes. Pour ce faire, nous avons systématisé l'approche par un algorithme décisionnel dont les différentes étapes s'inspirent des recommandations publiées».*

L'étape 1 se focalise sur les interventions non pharmacologiques, correction de la posture, perte de poids ...dont il ne faut pas sous-estimer l'impact. L'approche 2 aborde les traitements symptomatiques (paracétamol, AINS, opioïdes) et la manière de les prescrire (posologies, durée du traitement…) sans omettre les SYSADOA, ce nouvel acronyme qui désigne les «*Symptomatic Slow Acting Drugs in OsteoArthritis*», dont fait partie la glucosamine, la chondroïtine et l'acide hyaluronique. La chirurgie n'est pas oubliée, arthroplastie ou ostéotomie en solution ultime lorsque toutes les autres approches ont échoué et que la qualité de vie du malade est gravement affectée.

Un outil facile à utiliser et transparent quant aux chances de succès du traitement, ses indications et contre-indications, sa tolérance… Un outil qui se veut dynamique considérant l'évolution rapide des connaissances en la matière. ■



Traitement de l'arthrose: **dites maintenant «SYSADOA» !**

SYSADOA est le nouvel acronyme pour «Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteo-Arthritis», une classe de trois molécules, la glucosamine, la chondroïtine et l'acide hyaluronique, qui ces dernières années ont beaucoup alimenté les débats. De nouvelles données permettent d'y voir un peu plus clair notamment en terme de «effect size».

Dr Claude Biéva

Ces trois molécules suscitent aujourd'hui des débats importants. Les partisans y voient un traitement de la douleur simple et peu coûteux, les détracteurs n'y voient qu'un effet placebo, confortés en cela par les résultats contradictoires des études cliniques. Que l'on y croie ou non, le point important est que les SYSADOA figurent aujourd'hui dans les recommandations de l'OARSI (Osteoarthritis Research Society International) avec un niveau de preuve suffisant dans la gonarthrose et la coxarthrose. Faut-il en déduire que nous avons plus de certitudes que par le passé ?

Pour le Pr Maheu, la mention «peut être utile» ou «peut procurer un bénéfice» signifie seulement que le Comité scientifique en charge de l'examen des données a trouvé peu d'évidences pour prôner une recommandation, considérant que le traitement a une faible efficacité.

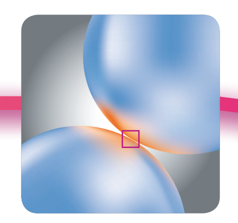
De fait, 4 méta-analyses réalisées entre 2003 et 2005, incluant une centaine de publications ont fourni des conclusions contradictoires. Une plus récente[1] datant de 2011 analysant 54 publications, montre après 3 mois de traitement par SYSADOA, un «effect size» (ES) maximum à 8 semaines de 0,45 à 0,68 sur la douleur évaluée par l'échelle VAS alors qu'il n'est que de 0,29 à 0,35 pour les AINS et 0,13 à 0,22 pour l'acétaminophène. Or on considère qu'un ES > 0,20 procure un bénéfice, ce qui amène l'auteur à conclure que l'acide hyaluronique intra-articulaire est prometteur dans la gonarthrose avec peut-être aussi un effet retardateur de la chirurgie.

Le bon grain et l'ivraie

Pour la glucosamine, les études se sont attachées à déterminer son effet sur la consommation en analgésiques et en AINS, et l'impact de la formulation chimique de la molécule (forme sulfate ou hydrochlorée). Une étude Cochrane de 2009 incluant 27 essais cliniques[2] (4.963 patients) révèle une hétérogénéité d'efficacité qui serait due à la forme chimique utilisée (voir plus bas). Enfin, dans cette méta-analyse[3] de 2012, la glucosamine comparée au placebo a un effet favorable sur le pincement de l'interligne articulaire (HR = 0,25). PEGASUS[4] est une autre étude d'envergure évaluant l'impact des SYSADOA (sulfate de glucosamine cristalline, glucosamine hydrochlorée, sulfate de chondroïtine, insaponifiables d'avocat/soja et diacéréine) sur la consommation en AINS chez 315 patients (âge moyen: 66 ans, 63,6% de femmes, BMI moyen: 28) avec un diagnostic d'arthrose du genou ou de la hanche selon les critères ACR, naïfs de SYSADOA pour plus de 3 mois. La durée de l'arthrose est supérieure à 5 ans chez 30,8% des patients avec une sévérité de la douleur de 5,6 sur une échelle de 0 à 10.

Selon bon nombre de spécialistes, une des conclusions importantes est la préparation utilisée. Toutes les glucosamines ne se valent en effet pas et les pharmacologues insistent sur les formes stabilisées de grade pharmaceutique, à ne pas confondre avec les préparations instables parfois vendues dans les… supermarchés. Et de pointer que les formes les plus efficaces permettent de réduire la consommation des AINS et d'agir significativement sur les symptômes de l'arthrose de la hanche et du genou, avec une réduction de 36 à 26% selon les études. ■

Références:
1. Bannuru RR, et al. Osteoarthritis Cartilage 2011;19(6):611-9
2. Towheed, et al. Cochrane Database 2009; issue 2
3. Rovati LC, et al.Ther Advances in Musculo-squelet Diseases 2012;4(3):167-180
4. Rovati LC. ESCEO 2014; symposium satellite



Dolenio®

Glucosamine 1178 mg
sous forme de ***sulfate de glucosamine 1500 mg***

30 13,12 €
90 29,15 €



COMPLIANCE UNIQUE





MÉDICAMENT

FORME CRISTALLINE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT DOLENIO 1178 mg, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un comprimé pelliculé contient 1884,60 mg de sulfate de glucosamine stabilisé par le chlorure de sodium, correspondant à 1500 mg de sulfate de glucosamine ou à 1178 mg de glucosamine. Excipient : Sodium 151 mg. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés, ovales, biconvexes, de couleur blanche ou blanc cassé, portant une barre de cassure sur une face. La barre de cassure n'est là que pour faciliter le fractionnement du comprimé en vue de son ingestion sans problème et non de le diviser en deux doses égales. **4.1. Indications thérapeutiques** Soulagement des symptômes de l'arthrose légère à modérée du genou. **4.2. Posologie et mode d'administration** Adultes : Un comprimé par jour. La glucosamine n'est pas indiquée pour le traitement des symptômes douloureux aigus. Le soulagement des symptômes (de la douleur en particulier) peut n'apparaître qu'après plusieurs semaines de traitement, voire plus longtemps dans certains cas. En l'absence de tout soulagement au bout de 2 ou 3 mois, la poursuite du traitement par la glucosamine doit être reconsidérée. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Autres informations concernant certaines populations : Personnes âgées : Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées, mais, compte tenu de l'expérience clinique, aucun ajustement de la dose n'est requis lors du traitement de patients âgés, mais sains par ailleurs. Enfants et adolescents : L'utilisation de DOLENIO est déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance des données relatives à sa tolérance et son efficacité. Insuffisants rénaux et/ou hépatiques : Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique, aucune recommandation posologique ne peut être formulée car aucune étude n'a été réalisée dans cette population de patients. **4.3. Contre-indications** DOLENIO ne doit pas être utilisé chez les patients allergiques aux crustacés car la substance active est extraite de ceux-ci. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Enfants de moins de 2 ans. **4.8. Effets indésirables** Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par la glucosamine sont les nausées, les douleurs abdominales, les troubles de la digestion, la constipation et la diarrhée. Des cas de céphalées, de fatigue, d'éruption cutanée, de prurit et de bouffées vasomotrices ont également été rapportés. Les effets indésirables rapportés sont généralement légers et transitoires. Le tableau ci-dessous présente tous les effets indésirables liés par une relation de causalité, listés par classe d'organe et par fréquence (très fréquent ≥ 1/10 ; fréquent ≥1/100, <1/10 ; peu fréquent ≥1/1000, <1/100 ; rare ≥1/10.000, <1/1000 ; très rare <1/10.000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)).

MEDDRA DES CLASSES DE SYSTÈMES D'ORGANES	FRÉQUENT (≥1/100, <1/10)	PEU FRÉQUENT (≥1/1000, <1/100)	FRÉQUENCE INDÉTERMINÉE (NE PEUT ÊTRE ESTIMÉE SUR LA BASE DES DONNÉES DISPONIBLES)
Affections du système nerveux	Céphalées Fatigue		Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme / Aggravation de l'asthme
Affections gastro-intestinales	Nausées Douleur abdominale Digestion difficile Diarrhée Constipation		Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée Prurit Bouffées vasomotrices	Œdème angioneurotique Urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diabète sucré mal contrôlé / Hypercholestérolémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème/ œdèmes périphériques

Des cas d'hypercholestérolémie, d'aggravation de l'asthme et de contrôle insuffisant du diabète sucré ont été rapportés, mais aucune relation de cause à effet n'a pu être établie. Dolenio peut induire une élévation des enzymes hépatiques et, dans de rares cas, un ictère. Patients atteints de diabète sucré. Détérioration du contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète sucré, dont on ne connaît pas la fréquence. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BIOCODEX Benelux NV/SA - 16A Rue Des Trois Arbres - 1180 - Bruxelles - BELGIQUE **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Dolenio 1178 mg, comprimés pelliculés – flacon : BE333444 Dolenio 1178 mg, comprimés pelliculés – plaquette thermoformée : BE381227 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Février 2009 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date d'approbation : 09/2013 - **MODE DE DELIVRANCE :** DELIVRANCE LIBRE.

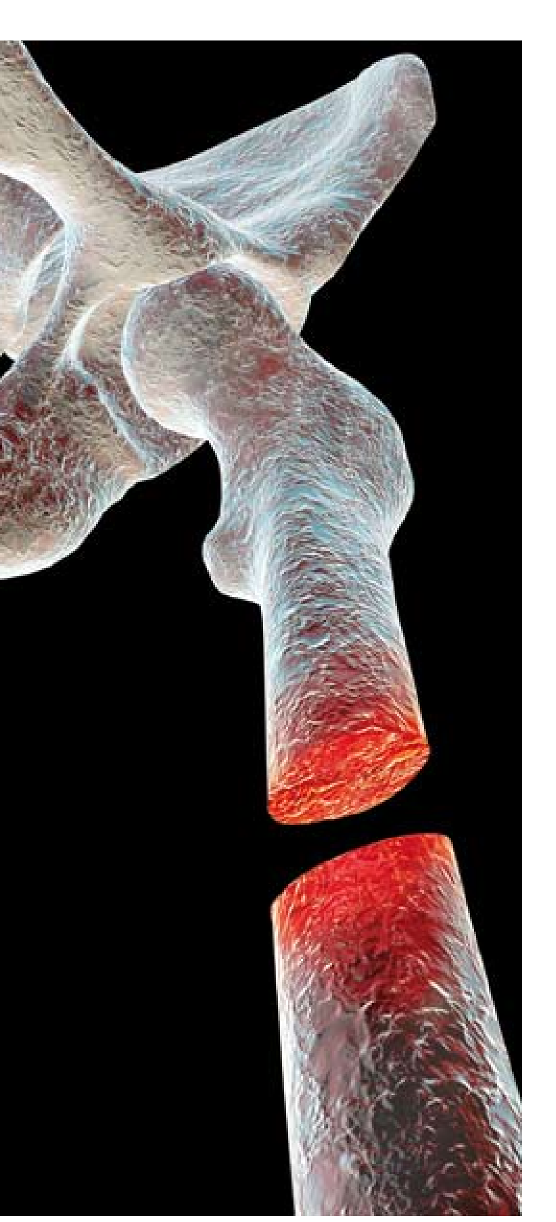
BIOCODEX Benelux



L'os résiste mal **dans le diabète**

Le diabète de type 2 apparaît de plus en plus comme un facteur de risque indépendant de fractures de fragilité. Il a été rapporté par Schwartz et coll.[1] que les malades diabétiques de type 2 avaient un plus haut risque de fractures que les non-diabétiques, pour une densité minérale osseuse (DMO) ou un score FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) donnés.

Dr Juliette Lasoudris Laloux



Leurs résultats indiquent donc que la DMO et le FRAX sous-estiment le risque fracturaire chez ces malades et suggèrent que d'autres facteurs (anomalies de la résistance osseuse ou de la micro-architecture osseuse) sont impliqués.

Dans cette étude américaine ont été incluses 60 femmes ménopausées, dont 30 atteintes de diabète de type 2 depuis plus de 10 ans.

Evaluation du BMS

La résistance (BMS pour bone material strength) et les propriétés mécaniques osseuses ont été évaluées par micro indentation à la diaphyse du tibia non dominant, sous anesthésie locale. La DMO a été mesurée par ostéodensitométrie à la hanche, au radius et au rachis lombaire. La micro-architecture osseuse trabéculaire et corticale a été examinée par tomographie haute résolution.

Les résultats de cette étude confirment l'impact négatif de l'hyperglycémie sur l'os.

Les marqueurs de formation osseuse (P1NP; p < 0,001) et de résorption (Ctx, p< 0,001) étaient significativement plus faibles chez les malades diabétiques. Les taux sériques de vitamines D 25OH, par contre, ne différaient pas entre les groupes.

BMS plus basse

Après ajustement pour l'indice de masse corporelle, l'âge, l'hypertension, la présence d'une neuropathie, d'une néphropathie, d'une rétinopathie ou d'une maladie vasculaire, les femmes diabétiques avaient une BMS significativement plus basse (-9,2 %, p = 0,022) que les contrôles.

Par contre, toujours après ajustement, on ne notait pas, entre les deux groupes, de différences statistiquement significatives en ce qui concerne la DMO et la micro architecture osseuse.

La durée du diabète n'était pas significativement corrélée au BMS (r = > -0,09, p = 0,732). Par contre, chez les diabétiques, le taux moyen d'hémoglobine glyquée sur les 10 dernières années était corrélé négativement avec le BMS (r = -0,41, p = 0,026).

Conclusion

Ces résultats confirment l'impact négatif de l'hyperglycémie sur l'os et laissent supposer que la fragilité osseuse constatée chez les sujets diabétiques est due principalement à une BMS anormale.

Des études comparant la BMS de sujets diabétiques avec ou sans fractures de fragilité sont nécessaires. ■

Source:
Farr JN et coll.: In Vivo Assessment of Bone Quality in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes. J Bone and Miner Res., 2014; 29: 787–795
1/ Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et coll.: Association of BMD,FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. JAMA. 2011; 305: 2184–92.

Lu sur Medi Quality www.mediquality.net

Nous n'accordons pas assez d'attention aux douleurs musculo-squelettiques de nos aînés

Ce serait du moins le cas dans les centres finlandais d'hébergement des personnes âgées (maisons de repos et assimilées), d'après les auteurs d'une étude réalisée dans ce pays. Extrapoler cette conclusion à la situation qui prévaut dans notre pays sans y enquêter serait un peu léger, mais un résultat globalement identique n'aurait sans doute rien de surprenant.

Dr Claude Leroy

Lorsqu'on y pense en tant que médecin (mais, justement, y pensons-nous assez souvent ?), il est assez évident que la douleur chronique est un problème majeur pour de nombreuses personnes âgées. Qu'en pensent les principaux intéressés eux-mêmes ? Se sentent-ils suffisamment soulagés, suffisamment pris en charge ? Jusqu'ici, peu d'études ont été réalisées sur cette question, mais une équipe finlandaise vient de s'y atteler. Objectif affiché: mieux cerner la problématique des personnes âgées qui souffrent de douleurs musculo-squelettiques (le plus souvent liées à l'arthrose) et qui souhaitent que leur médecin s'intéresse plus à leur prise en charge.

Les auteurs se sont basés sur une étude de population appelée *Geriatric Multidisciplinary Strategy for the Good Care of the Elderly* (GeMS). La population de cette étude incluait 1.000 personnes âgées (≥ 75 ans) sélectionnées par randomisation parmi les 120.000 habitants de Kuopio, une ville finlandaise. Les participants ont été interviewés chaque année au Centre municipal de santé ou à leur résidence du moment, avec la collaboration de trois infirmières. Cette sous-étude de la GeMS, qui a duré trois ans, comptait 270 personnes, souffrant toutes de douleurs musculo-squelettiques chroniques. Il leur a été spécifiquement demandé si elles souhaitaient voir leur médecin accorder plus d'attention à la prise en charge de leurs douleurs.

L'analyse des résultats montre que 41% de ces seniors vivant en centre d'hébergement adapté attendaient plus d'aide de la part de leur médecin. Parmi eux, 49% exprimaient encore cet espoir l'année suivante, et ils étaient encore 31% à tenir le même discours après deux ans. La persistance de cette attente était associée avant tout à la prise quotidienne d'analgésiques (OR: 4,16; intervalle de confiance à 95%: 1,08–16,09), mais aussi à une douleur ressentie comme modérée à sévère (OR: 3,46; IC 95%: 1,42–8,44) ainsi qu'à l'impression d'être en mauvaise santé (OR: 2,94; IC 95%: 1,04–8,30). Et les auteurs de conclure que les médecins devraient être plus actifs dans la détection, l'évaluation et le contrôle de la douleur chronique chez les patients âgés. ■

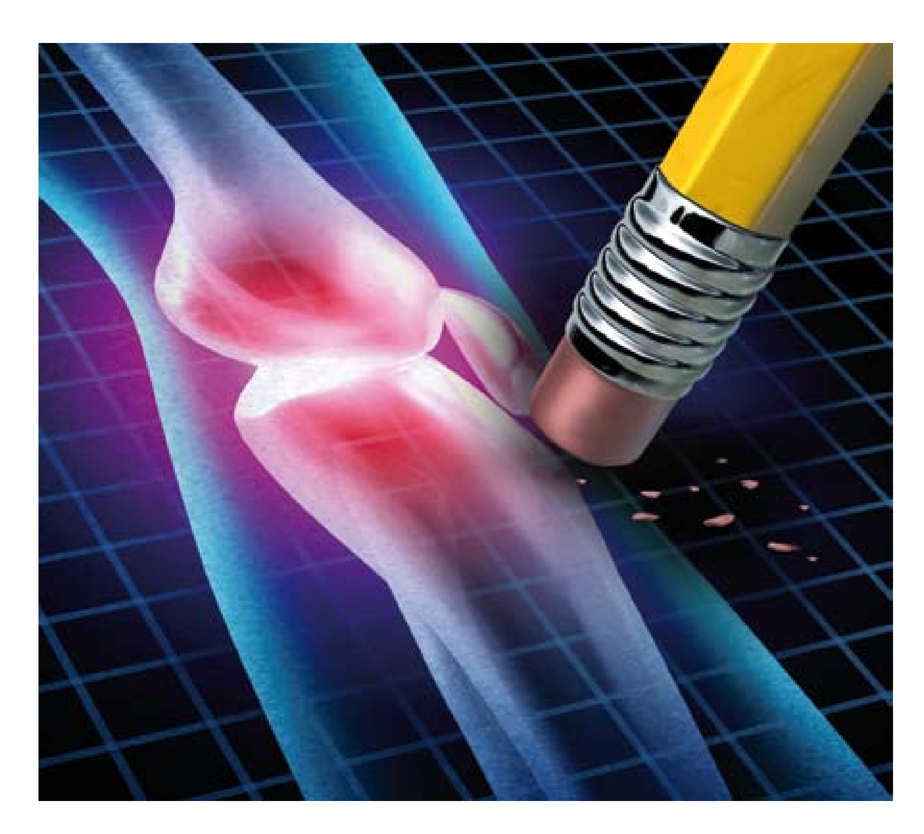
Source:
More attention to pain management in community-dwelling older persons with chronic musculoskeletal pain - Niina Maria Karttunen et al. Age and Ageing, mai 2014. doi: 10.1093/ageing/afu052



Ostéoporose chez l'homme: des problèmes de compliance thérapeutique font grimper la f(r)acture

Lorsqu'on évoque l'ostéoporose c'est avant tout à la femme ménopausée que l'on pense. Pourtant, la maladie représente un problème de santé publique de plus en plus important chez l'homme. Bien que de nombreux médicaments soient approuvés pour son traitement, la mauvaise compliance thérapeutique et les conséquences qui en découlent ne sont pas très bien documentées chez l'homme. L'objectif de cette étude était d'identifier et de résumer les connaissances actuelles sur cette compliance, les implications potentielles de sa mauvaise qualité, et le coût des fractures associées à l'ostéoporose ainsi que l'utilisation qui est faite des budgets santé dans cette problématique.

Dr Claude Leroy



Deux recherches systématiques différentes ont été conduites dans le temps. La première avait pour objectif d'identifier la littérature concernant l'observance des hommes aux traitements anti-ostéoporotiques ainsi que les conséquences cliniques de la mauvaise observance. La seconde recherche visait à identifier les articles de la littérature consacrés aux coûts et aux budgets dépensés pour les fractures d'origine ostéoporotique chez les hommes.

Les bases de données PubMed, MEDLINE, EMBASE et Cochrane ont été explorées sur une période démarrant le premier janvier 1998 et se terminant le 30 juin 2012, avec un passage en revue des citations qui se basait sur des critères prédéfinis.

La proportion des hommes qui observaient correctement leur traitement par bisphosphonates *(medication possession ratio* MPR > 0,8) sur une période d'un an variait entre 32 et 64 %, soit entre un tiers et deux-tiers des hommes seulement. Ces chiffres impliquent forcément la survenue de nombreux incidents cliniques. Les coûts engendrés par cette mauvaise observance thérapeutique chez l'homme sont élevés, et probablement bien plus que chez la femme, les fractures de la hanche générant les dépenses les plus importantes. Encore faut-il y ajouter les coûts indirects, qui sont loin d'être négligeables.

Cette étude de synthèse fait ressortir le besoin d'un supplément de données fiables dans le but d'apporter des bases solides aux initiatives destinées à améliorer l'information sur l'ostéoporose et la compliance, pour accroître cette dernière, et ainsi améliorer le pronostic chez les hommes qui en sont atteints. ■

Source:
A Systematic Review of Osteoporosis Medication Adherence and Osteoporosis-Related Fracture Costs in Men. Yeshi Mikyas • Irene Agodoa • Nicole Yurgin, Appl Health Econ Health Policy. DOI 10.1007/s40258-013-0078-1

Mobistix®

Paracétamol granulés en sachets

avec arôme de fraise et de vanille ou de cappuccino

Prix public

Mobistix Junior instant 250mg 12 pcs	€ 2,80
Mobistix Instant fraise/vanille 500mg 12 pcs	€ 2,80
Mobistix Instant cappuccino 500mg 12 pcs	€ 2,80
Mobistix Forte instant 1g 12 pcs	€ 4,68

"EN CAS DE FIÈVRE ET DE DOULEUR ... ... PAS QUESTION D'ATTENDRE!"



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Mobistix Junior Instant 250 mg granulés en sachets - Mobistix Instant fraise/vanille 500 mg granulés en sachets - Mobistix Instant cappuccino 500 mg granulés en sachets - Mobistix Forte Instant 1000 mg granulés en sachets. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un sachet contient resp. 250 mg – 500 mg – 1000 mg de paracétamol. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Granulés en sachets. **4. INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Traitement symptomatique de la douleur légère à modérée et de la fièvre. **5. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** La posologie dépend du poids corporel et de l'âge; une dose unique varie de 10 à 15 mg/kg de poids corporel avec une dose totale journalière maximale de 60 à 75 mg/kg. L'intervalle posologique spécifique dépendra des symptômes et de la dose journalière maximale. Il ne peut cependant en aucun cas être inférieur à 4 heures. Ne pas utiliser Mobistix pendant plus de trois jours sans avis médical. Poids corporel (âge) [=A] - dose unique (sachet) [=B] - nombre max. de doses (sachets) par jour [=C]. Sachets à 250 mg: A: 17 à 25 kg (4 à 8 ans) – B: 250 mg de paracétamol (1 sachet) – C: 1000 mg de paracétamol (4 sachets). Sachets à 500 mg: A: 26 - 40 kg (8 à 12 ans) – B: 500 mg de paracétamol (1 sachet) – C: 1500 mg de paracétamol (3 sachets). A: > 40 kg (enfants de plus de 12 ans et adultes) – B: 500 à 1000 mg de paracétamol (1 à 2 sachets) – C: 3000 mg de paracétamol (6 sachets à 500 mg). Sachets à 1000 mg: A: > 40 kg (enfants de plus de 12 ans et adultes) – B: 1000 mg de paracétamol (1 sachet) – C: 3000 mg de paracétamol (3 sachets à 1000 mg). Mode d'administration: Pour administration orale uniquement. Placer les granulés directement dans la bouche, à la surface de la langue et les avaler sans eau. Ne pas prendre Mobistix après un repas. Populations particulières de patients: Troubles de la fonction hépatique ou rénale: Chez les patients souffrant de troubles de la fonction hépatique ou rénale ou du syndrome de Gilbert, il est nécessaire de réduire la dose ou de prolonger l'intervalle entre les prises. Patients souffrant de troubles de la fonction rénale: Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min), il convient de maintenir un intervalle d'au moins 8 heures entre les prises. Alcoolisme chronique: La consommation chronique d'alcool est susceptible d'abaisser le seuil de toxicité du paracétamol. Chez ces patients, l'intervalle entre deux prises successives doit être d'au moins 8 heures. Ne pas dépasser 2 g paracétamol par jour. Patients âgés: Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées. Pour toutes les indications: Adultes, personnes âgées et enfants de plus de 12 ans: La dose usuelle est de 500 à 1000 mg toutes les 4 à 6 heures avec un maximum de 3 g par jour. Ne pas répéter les prises plus fréquemment que toutes les quatre heures. Insuffisance rénale: En cas d'insuffisance rénale, il est nécessaire de réduire la dose: Taux de filtration glomérulaire [=A] – Dose [=B]. A: 10 – 50 ml/min – B: 500 mg toutes les 6 heures. A: < 10 ml/min – B: 500 mg toutes les 8 heures. La dose journalière efficace doit être prise en compte, sans dépasser 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour), dans les situations suivantes: Adultes pesant moins de 50 kg, insuffisance hépatocellulaire (légère à modérée), alcoolisme chronique, déshydratation, malnutrition chronique, troubles de la fonction hépatique ou rénale. Chez les patients souffrant de troubles de la fonction hépatique ou rénale ou du syndrome de Gilbert, il est nécessaire de réduire la dose ou de prolonger l'intervalle entre les prises. La préparation sous forme de sachets est déconseillée chez les enfants de moins de 4 ans; les enfants plus âgés (4 à 12 ans) peuvent recevoir 250 à 500 mg toutes les 4 à 6 heures avec un maximum de 4 prises par 24 heures. 500 mg – 1000 mg: Enfants et adolescents de faible poids corporel: Les sachets à 500 mg de paracétamol ne conviennent pas aux enfants de moins de 8 ans et pesant moins de 26 kg respectivement. Les sachets à 1000 mg de paracétamol ne conviennent pas aux enfants de moins de 12 ans et pesant moins de 40 kg respectivement. Pour ce groupe de patients, il existe d'autres formulations et d'autres dosages. **6. CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au paracétamol ou à l'un des excipients. Patients souffrant de dysfonctionnement hépatique sévère (Child-Pugh > 9): insuffisance rénale ou hépatique (Child-Pugh > 9), hépatite aiguë, traitement concomitant par des médicaments affectant la fonction hépatique, déficience en glucose-6-phosphate-déshydrogénase, anémie hémolytique, abus d'alcool, anémie hémolytique sévère. **7. EFFETS INDESIRABLES** Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100), Rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000), Très rare (< 1/10.000), Inconnu (impossible à estimer sur base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés par ordre décroissant de gravité. Affections hématologiques et du système lymphatique: Rare: groupe de termes de haut niveau (HLGT): anémie, anémie non hémolytique et dépression de la moelle osseuse; terme de haut niveau (HLT): dépression de la moelle osseuse, terme de haut niveau (HLT): thrombocytopénie. Affections cardiaques et vasculaires: Rare: Œdème. Affections gastro-intestinales: Rare: groupe de termes de haut niveau (HLGT): problèmes affectant le pancréas exocrine, terme de haut niveau (HLT): pancréatite aiguë et chronique. Hémorragie sans autre précision, douleur abdominale sans autre précision, diarrhée sans autre précision, nausées, vomissements, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, jaunisse. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Rare: groupe de termes de haut niveau (HLGT): problèmes allergiques, terme de haut niveau (HLT): urticaire, terme de haut niveau (HLT): réactions anaphylactiques et terme de haut niveau (HLT): allergies à des aliments et médicaments, prurit, éruption cutanée, suées, purpura, œdème angioneurotique, urticaire. Affections du rein et des voies urinaires: Rare: groupe de termes de haut niveau (HLGT): néphropathies, terme de haut niveau (HLT): néphropathies et problèmes tubulaires. Le paracétamol a été abondamment utilisé et les rapports de réactions indésirables sont rares et sont généralement associés à un surdosage. Les effets néphrotoxiques sont peu fréquents et n'ont pas été décrits en association avec des doses thérapeutiques, sauf après administration prolongée. **8. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** NeoCare bv **9. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** 250 mg: BE371734 - 500 mg fraise/vanille: BE371743 – 500 mg cappuccino: BE371752 – 1000 mg: BE371761. **10. DELIVRANCE** Délivrance libre. **11. DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 03/2014.



Dr Adrien Wijne
Chirurgie orthopédique
Centre Hospitalier Emile Mayrisch (CHEM)
Esch-sur-Alzette

L'expert du mois

Au nom du bon sens

Nous rencontrons ce mois-ci le Dr Adrien Wijne, chirurgien orthopédique au CHEM, qui fait pour nous le bilan de 22 années de pratique chirurgicale et nous propose un regard franc sur sa spécialité.

Vous avez débuté à l'ère des orthopédistes généraux, et aujourd'hui chacun s'est progressivement spécialisé. Pourquoi, dans votre cas, vers la hanche et le genou ?

Dr Wijne: *J'ai fait de la chirurgie orthopédique générale, mais je me suis toujours particulièrement intéressé au genou et à la hanche. Je pratiquais la chirurgie rachidienne, j'opérais des épaules, mais effectivement, au fil du temps j'ai laissé ces domaines à d'autres confrères, car j'ai la conviction que l'on maîtrise d'autant mieux ce que l'on pratique intensément. La masse critique est une réalité, tant en termes de compétence qu'en termes de formation.*

Dans le même temps, au Grand-Duché peut être plus que partout ailleurs, des écoles et sensibilités différentes se sont côtoyées.

Dr Wijne: *Lorsque je suis arrivé à Luxembourg, c'était le chirurgien général qui prenait en charge les fractures de hanche. Cela m'étonnait par rapport à ce que j'avais connu dans ma formation. Puis vint également l'influence germanique, avec le rôle spécifique des traumatologues formés en Allemagne. C'est une autre philosophie de la pathologie de l'appareil locomoteur, reflétant les différences entre l'école française (ou belge) et l'école allemande. C'est une approche peut-être plus interventionniste de la pathologie.*

Une autre évolution que vous mentionnez volontiers est apparemment paradoxale: le rajeunissement de la population de patients consultant pour des problèmes arthrosiques…

Dr Wijne: *En effet, de plus en plus de jeunes patients souffrent d'arthrose. Les mécanismes sont multiples et parfois obscurs, faisant intervenir notamment le mode de vie. Mais le résultat est que l'on observe des patients de cinquante ans débutant une coxarthrose. Et en corollaire, nous sommes amenés à en opérer davantage.*

Est-ce lié à une tolérance moindre face aux limitations ?

Dr Wijne: *Ce facteur intervient sans aucun doute. Si notre époque est victime de la sédentarité, on observe aussi tout son contraire, avec une part de la population bien plus active qu'autrefois. Le patient de 2014 a placé la barre plus haut en termes de qualité de vie: il voyage, il fait du sport. Il consulte donc spontanément, avec une demande de restauration ad integrum.*

Ceci pose donc la question de la durabilité de l'intervention. Que peut-on en dire ?

Dr Wijne: *Que fort heureusement nous avons aussi connu dans le même temps d'importantes évolutions de la technologie. Le résultat est qu'aujourd'hui on peut tabler sur une longévité de 25-30 ans pour une prothèse de hanche correctement mise en place. Ce qui implique que nous devons viser une technique préservant une possibilité d'intervention pour celui qui passera après nous, bien plus tard…*

Cela demande beaucoup d'explications aux patients, non ?

Dr Wijne: *Je fais volontiers la comparaison avec un restaurant: les patients ont un menu – médicaments, infiltrations, kiné, cures… et l'opération. Ce n'est pas à moi de dire qu'ils doivent être opérés. C'est au patient de décider quand il voudra se soumettre à l'opération*



proposée, et ceci auprès du médecin de son choix ainsi que de l'institution hospitalière de son choix. On n'achète pas une voiture en dix minutes, il en va de même pour décider du passage à l'acte chirurgical. Je suis un fils de fermier, très pragmatique, et je pense que l'on ne devrait opérer que des patients informés, confiants et prêts.*

On vous dit très proche de vos patients. Est-ce également votre impression ?

Dr Wijne: *Tout ce que je peux dire c'est que j'essaie toujours de traiter mes patients comme s'ils étaient mon père, mon frère ou ma mère… En outre, aujourd'hui les patients arrivent pleinement informés, par internet comme par leur médecin. Il s'agit donc pour nous d'être performants et de leur apporter ce qu'ils attendent.*

Vous êtes fils d'agriculteur et vous le revendiquez. Autant qu'un certain bon sens ?

Dr Wijne: *Sans doute. Je ne suis pas issu d'une dynastie de médecins. Quand j'ai décidé de m'orienter vers la chirurgie, cela a étonné mes pairs, car je n'avais aucun*

Quelques considérations techniques…

…sur la voie d'abord

Dr Wijne: *«La prothèse de hanche, ce n'est pas uniquement le choix de la prothèse. La façon de la poser est essentielle, et particulièrement la voie d'abord. La voie de Hardinge et la voie de Moore avec la section complète ou partielle de tendons, et de ce fait une convalescence de 2-3 mois, ont vécu. La voie de Röttinger est aujourd'hui à l'honneur, passant par le seul espace permettant de placer la prothèse sans section musculaire. Cette technique nécessite une courbe d'apprentissage plus longue, mais elle a révolutionné le post-opératoire. Pour les prothèses primaires, en tout cas, c'est à mes yeux le premier choix.»*

…Sur les prothèses de genou

Dr Wijne: *«Autant une prothèse de hanche se fait oublier aujourd'hui, autant il est difficile de restaurer une fonction normale avec une prothèse du genou. Mais on ne rappellera pas assez l'importance de tous les facteurs: la préparation des patients, l'antalgie post-opératoire, le rôle du kiné. Il ne s'agit pas seulement d'opérer, et comme chirurgien chef d'orchestre nous devons nous souvenir du fait que le résultat dépend du maillon le plus faible de l'équipe pluridisciplinaire.»*

chirurgien dans ma famille. Mais l'orthopédie est une discipline manuelle, concrète, et surtout positive: nous avons majoritairement des bonnes nouvelles à annoncer aux patients, et lorsque nous aidons un patient, nous avons des résultats rapides. Soulager un patient en une semaine n'est pas à la portée de toutes les spécialités.

Un chirurgien a aussi souvent un arsenal médicamenteux tout aussi pragmatique, et souvent réduit. Quelles sont vos relations avec l'industrie pharmaceutique ?

Dr Wijne: *Mes relations sont excellentes, mais effectivement ciblées. Je vois surtout les laboratoires dont j'utilise les produits. L'industrie mérite notre respect et notre écoute, mais je suis sélectif, car je n'ai pas besoin de cinquante anti-inflammatoires, par exemple. Il vaut mieux avoir un arsenal bien connu que de toucher à tout sans rien dominer.* ■

Dr Eric Mertens,
d'après un entretien avec le Dr Adrien Wijne



Vous avez dit auriculothérapie ?

On est surpris lorsqu'il en parle, mais immédiatement captivé, tout comme le Dr Wijne lui-même le fut lorsqu'il s'est intéressé à l'auriculothérapie. Nous lui tendons donc tout naturellement une.... oreille attentive.

L'auriculothérapie n'est pas récente, et a été développée en France en 1952 par le Dr Nogier (Lyon). Le Dr Alimi, neurophysiologiste à Paris 13 a ensuite développé un enseignement spécifique. Il a montré notamment grâce à l'IRM fonctionnelle que le point auriculaire correspondant à un organe stimulé «allume» sur le cortex à l'IRM la même zone que lorsque l'on réalise un stimulus douloureux sur l'organe concerné.

C'est il y a quelques années, à l'occasion d'un congrès d'orthopédie en France, que le Dr Wijne a découvert les bienfaits de l'auriculothérapie par l'entremise du Dr Delcour, orthopédiste de grand renom au Bois-de-l'Abbaye (Liège, Belgique), qui proposait cette technique pour les patients victimes de douleurs rebelles liées à un trouble des circuits de la douleur.

Formation spécifique

Si le modèle théorique reste scientifiquement discuté, l'OMS a confirmé dès 1990 les résultats cliniques obtenus, et en France, la technique fait l'objet d'un Diplôme Inter-Universitaire (DIU) couronnant une formation ouverte aux médecins et aux accoucheuses.
Le concept peut parfois laisser dubitatif – et le Dr Wijne avoue l'avoir été lui-même, avant d'être rapidement étonné par les résultats. «*Tout ce qui est neurophysiologiquement explicable répond remarquablement: les céphalées, les douleurs de membres fantômes, les sciatalgies, cervicalgies… Il s'agit donc d'une arme thérapeutique supplémentaire souvent bienvenue en pratique clinique, offrant en outre l'avantage de n'avoir aucune toxicité,*» résume le chirurgien orthopédiste.

Aujourd'hui, le Dr Wijne propose notamment cette option aux patients souffrant du syndrome d'Arnold, de cervico-brachialgies, ou encore de céphalées. «*Très souvent, l'effet est quasi-immédiat pour les patients*», s'étonne encore le Dr Wijne.



NOUVEAU: remboursement des grandes boîtes de 98 gélules.





130786/sept.2013

Pfizer

Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe



1.DENOMINATION DU MEDICAMENT Efexor –Exel 37,5 mg gélule à libération prolongée, Efexor -Exel 75 mg gélule à libération prolongée, Efexor –Exel 150 mg gélule à libération prolongée 2.**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée: chaque gélule à libération prolongée contient 42,43 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 37,5 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée: chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée : chaque gélule à libération prolongée contient 169,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 150 mg de venlafaxine base. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3.FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule à libération prolongée. Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : gélule opaque avec tête grise et corps pêche, avec les inscriptions « W » et « 37,5 », marquées à l'encre rouge, gélule en gélatine, taille 3. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée : gélule opaque pêche, avec les inscriptions « W » et « 75 », marquées à l'encre rouge, gélules en gélatine, taille 1. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée : gélule opaque orange foncé, avec les inscriptions « W » et « 150 », marquées à l'encre blanche, gélule en gélatine, taille 0. **4.1 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Pour la prévention des récidives des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble anxiété généralisée. Traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale). Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. **4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Episodes dépressifs majeurs . La posologie initiale recommandée de venlafaxine a libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. les patients ne répondant pas a la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'a une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée a intervalles de temps plus rapproches, en respectant un minimum de 4 jours. en raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). la posologie minimale efficace doit être maintenue.les patients doivent être traites pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. le traitement doit être réévalue régulièrement au cas par cas. un traitement a plus long terme peut également être justifie pour la prévention des récidives des épisodes dépressifs majeurs (edm). dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récidives des edm est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel. Le traitement antidepresseur doit etre poursuivi pendant au moins 6 mois apres la remission. Trouble anxiété généralisée. La posologie initiale recommandée de venlafaxine a libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. les patients ne répondant pas a la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'a une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traites pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalue régulièrement au cas par cas. Trouble anxiété sociale (phobie sociale). La posologie recommandée de venlafaxine a libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Il n' a pas ete demontre que des posologies plus elevees permettaient d'obtenir un bénéfice additionnel. Cependant, chez certains patients qui ne repondent pas a la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'a une posologie maximale de 225 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traites pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalue régulièrement au cas par cas. Trouble panique. Il est recommande d'utiliser une posologie de 37,5 mg/jour de venlafaxine a libération prolongée pendant 7 jours. La posologie doit ensuite être augmentée a 75 mg/jour. Les patients ne répondant pas a la posologie de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'a une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traites pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalue régulièrement au cas par cas. Utilisation chez les patients âgés . Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (ex : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées a l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisee et les patients devront être attentivement surveilles lors de toute augmentation de posologie. Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique. D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50% doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie parait néanmoins souhaitable. Les donnees concernant les patients presentant une insuffisance hepatique severe sont limitees. La prudence est recommandee et une reduction de plus de 50% de la posologie doit etre envisagee. Le benefice potentiel devra etre soupese au regard du risque en cas de traitement de patients presentant une insuffisance hepatique severe. Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale. Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (grf) entre 30 et 70 ml/minute, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialyses et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (gfr < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50%. Du fait de la variabilite interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas. Symptômes de sevrage observes a l'arrêt de la venlafaxine. L'arrêt brutal du traitement doit être évite. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de symptômes mal tolères après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour a la posologie précédemment prescrite peut être envisage. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais a un rythme plus progressif. Voie orale. Il est recommande de prendre les gélules a libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible a heure fixe. Les gélules doivent être avalées avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes. Les patients traites par des comprimes de venlafaxine a libération immédiate peuvent passer aux gélules a libération prolongée de venlafaxine, a la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimes a libération immédiate de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplaces par des gélules a libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologique individuels peuvent être nécessaires. Les gélules de venlafaxine a libération prolongée contiennent des sphéroïdes qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphéroïdes est éliminée et peut être retrouvée dans les selles. **4.3 CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité a la substance active ou a l'un des excipients. L'association a un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.8 EFFETS INDESIRABLES** Au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation (incluant les sueurs nocturnes). Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, par classe anatomique-fonctionnelle et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématologiques et du système lymphatique. **Fréquence indéterminée** : Thrombocytopénie, problèmes sanguins, incluant agranulocytose, anémie régénérative, neutropénie, pan cytopénie. Affections du système immunitaire. **Fréquence indéterminée** : réaction anaphylactique. Affections endocriniennes. **Fréquence indéterminée** : Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). Troubles du métabolisme et de la nutrition. **Fréquent** : Perte d'appétit. **Fréquence indéterminée** : Hyponatrémie**.** Affections psychiatriques. **Fréquent** : confusion, dépersonnalisation, anorgasmie, diminution de la libido, nervosité, insomnie, rêves anormaux. **Peu fréquent** : hallucinations, déréalisation, agitation, trouble de l'orgasme (femmes), apathie, hypomanie, bruxisme. **Rare** : manie**. Fréquence indéterminée** : idées et comportements suicidaires*, délire, agressivité. Affections du système nerveux. **Très fréquent :** sensations vertigineuses, céphalées ***. **Fréquent** : sédation, tremblements, paresthésies, hypertonie. **Peu fréquent** : acathésie/agitation psychomotrice, syncope, myoclonies, troubles de la coordination et de l'équilibre, sensation d'altération du goût, dysgéusie. **Rare :** convulsions. **Fréquence indéterminée** : syndrome malin des neuroleptiques (smn), syndrome sérotoninergique, réactions extrapyramidales (incluant dystonie et dyskinésies), dyskinésie tardive. Affections oculaires. **Fréquent** : troubles visuels, incluant vision troubles, mydriase, troubles de l'accommodation. **Fréquence indéterminée** : glaucome à angle fermé. Affections de l'oreille et du labyrinthe**. Fréquent :** tinnitus. **Fréquence indéterminée** : vertiges . Affections cardiaques. **Fréquent** : palpitations. **Peu fréquent** : tachycardie. **Fréquence indéterminée :** fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire (incluant torsades de pointes). **Affections vasculaires. Fréquent** : hypertension, vasodilatation (essentiellement bouffées de chaleur). **Fréquence indéterminée** : hypotension, hémorragie (saignement muqueux). Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**. Fréquent** : bâillements fréquence indéterminée : éosinophilie pulmonaire Affections gastro-intestinales. **Très fréquent** : nausées, sécheresse buccale. **Fréquent** : vomissements, diarrhée constipation. **Peu fréquent** : hémorragie gastro-intestinale. **Fréquence indéterminée** : pancréatite. Affections hépatobiliaires **.Fréquence indéterminée** : hépatite, anomalie du bilan hépatique . Affections de la peau et des tissus sous-cutanés. **Très fréquent** : hypersudation (incluant sueurs nocturnes). **Peu fréquent** : angio-œdème, réaction de photosensibilité, ecchymose, éruption, alopécie. **Fréquence indéterminée** : Syndrome de Stevens-Johnson, Érythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Prurit, Urticaire. Affections musculo-squelettiques et systémiques **. Fréquence indéterminée** : rhabdomyolyse. Affections du rein et des voies urinaires. **Fréquent :** troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Pollakiurie. **Peu fréquent** :rétention urinaire. **Rare** : incontinence urinaire . Affections du rein et des voies urinaires . **Fréquent :** troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Pollakiurie. **Peu fréquent** : Rétention urinaire. **Rare** : incontinence urinaire Affections des organes de reproduction et du sein. **Fréquent** : troubles menstruels avec augmentation des saignements ou saignements irréguliers (par ex. ménorragies, métrorragies), troubles de l'éjaculation, trouble érectile Troubles généraux et anomalies au site d'administration. **Fréquent** :asthénie, fatigue, frissons. Investigations. **Fréquent :** Augmentation de la cholestérolémie. **Peu fréquent :** Prise de poids, perte de poids. **Fréquence indéterminée :** allongement du QT, allongement du temps de saignement, augmentation de la prolactinémie. *Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (voir rubrique 4.4). **Voir section 4.4 *** Dans les études cliniques poolées, l'incidence des céphalées dans le groupe venlafaxine versus le groupe placebo était similaire. L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4). *Patients pédiatriques* En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des études contrôlées contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les études cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée. En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgies. **7.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Pfizer sa, Boulevard de la plaine 17 - 1050 Bruxelles. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées : BE239337 Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées : BE196524 Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées : BE196533 Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422003 Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422012 Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE421994 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation :** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée: 29/07/2002 ; Efexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998 **Date du dernier renouvellement:** 20/10/2009 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 01/2013 Date d'approbation : 01/2013. Sur prescription médicale.

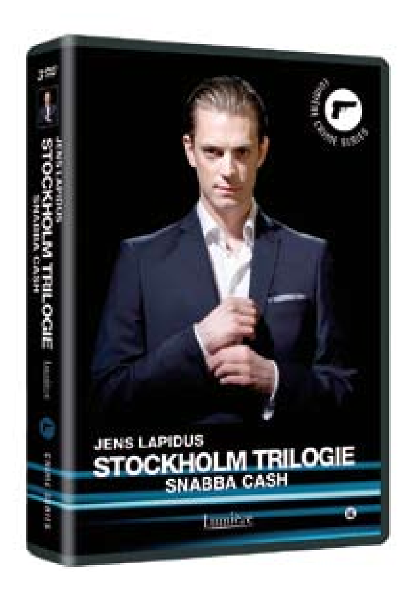
Dans les bas-fonds de **Stockholm**

Inspiré de la trilogie Stockholm noire de l'écrivain Jens Lapidus, ce coffret renferme trois thrillers palpitants: Snabba Cash I, II et III. Au cœur du récit, trois personnages que le sort réunit dans une lutte entre la vie et la mort dans le monde obscur du crime organisé en Suède.

Evy Werber

À Stockholm, là où le monde décadent et les bas-fonds écorchés suédois sont intimement liés, les chemins de trois jeunes hommes d'origines sociale et ethnique différentes se croisent. JW est un étudiant ambitieux qui cherche fiévreusement un moyen de continuer à vivre au-dessus de ses moyens.

Jorge est un latino dealer de drogues qui s'est évadé de prison. Et le mercenaire yougoslave Mrado tente d'obtenir la garde de sa fille. Tous trois cèdent à l'appel destructeur des bas-fonds suédois.



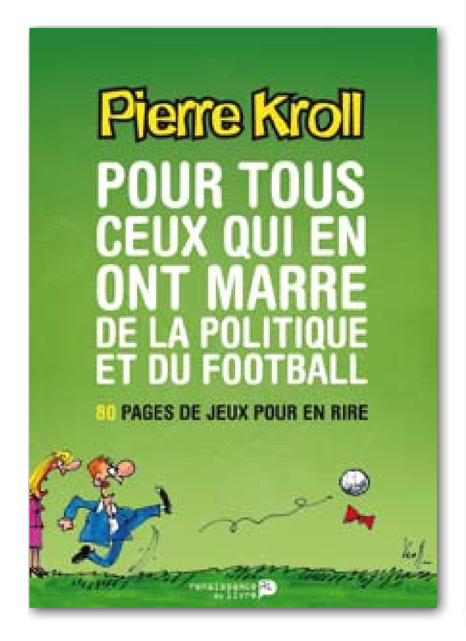
On a aimé: un tableau sans concession du monde impitoyable du crime organisé, aux antipodes des grandes sagas criminelles glorifiant les valeurs du milieu. ■

Du sport, oui, mais **cérébral**

Dessinateur de dessins politiques ou polémiques, Pierre Kroll s'amuse une fois de plus en vous invitant à un entraînement intensif du cerveau et des zygomatiques. Allez allez allez !

Pierre Kroll a décidé de revisiter les grands classiques du genre: quizz, mots croisés, fléchés, casés, sudoku, citations mystères, tests psychologiques pour savoir si vous êtes plutôt gardien, avant-centre ou attaquant, tests pour savoir si vous avez fait le bon choix politique, tests culturels sur le Brésil, dessins à relier, compléter, jeux des sept erreurs, labyrinthes dont vous ne sortirez pas indemne, etc. !

On a aimé: c'est drôle, c'est inédit, c'est intéressant et on apprend plein de choses ! ■





GAGNEZ

> Des DVD de la trilogie Stockholm.

Merci aux éditions Lumière.

> Des livres de jeux, Pour tous ceux qui en ont marre de la politique et du football.

Merci aux éditions Renaissance du Livre.

Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu

(Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)

On connaît les Aravis surtout par ses quatre stations, La Clusaz, Le Grand-Bornand, Manigod et Saint-Jean de Sixt. Ces villages de montagne composent l'un des rares territoires alpins de France à avoir équilibré harmonieusement tourisme et agriculture. Et l'été, la montagne réserve de bien bonnes surprises aux familles.

Evy Werber



A **l'assaut** des Aravis

La montagne en famille

Les vacances constituent souvent un moment privilégié pour se retrouver en famille, et vivre des expériences ensemble.

C'est tout à fait l'esprit d'Aravis & Compagnies, le **Festival des familles à la montagne** qui en sera déjà cette année à sa 7e édition. Cinq jours durant, La Clusaz, Le Grand-Bornand, Manigod et Saint-Jean de Sixt vont se transformer en un insolite terrain de jeu décliné en quatre thématiques: cycle (à La Clusaz), cordes (Grand-Bornand), nature attitude (Manigod) et la tête en l'air (Saint-Jean de Sixt).

Tour à tour, et la nuit tombée, chacun de ces quatre villages va organiser une soirée mettant en scène de façon décalée le thème qui lui est imparti. Et tous les après-midis, des activités originales et des sports de moyenne montagne, accessibles aux petits comme aux grands, seront proposés au cœur des quatre stations.

Aravis & Compagnies
du 21 au 25 juillet inclus
www.aravisetcompagnies.com



La montagne des mômes

100.000? Plus encore? Une chose est sûre: les festivaliers seront nombreux à la 23e édition d'**Au Bonheur des Mômes**, au Grand-Bornand. Chaque année, ce festival international de spectacles jeune public draine un public plus important. C'est qu'il se plaît à mélanger les genres et offre plus de 450 représentations en salles ou en plein air. Au Bonheur des Mômes investit tout le village et les spectacles y prennent parfois place dans des lieux improbables: yourtes, tipis, fermes, alpages, salles de classe ou télécabines. Avec 90 compagnies au programme de l'édition 2014, ce festival devenu le plus grand rendez-vous culturel jeune public en Europe va plus que jamais cultiver audace, curiosité et ouverture d'esprit ! Ainsi, avec l'opération «Lâche tes écrans: viens voir du vivant», la manifestation cherchera à sensibiliser les plus jeunes quant à l'usage de la télévision et d'Internet. Son point d'orgue? Une grande manif' rigolote où, ensemble, parents et enfants diront Non! à la dictature du tout écran. ■

Au Bonheur des Mômes
du 24 au 29 août
www.aubonheurdesmomes.com

On sort





Superstar **Stevie**

C'est le rendez-vous musical de l'été à ne pas rater: Stevie Wonder pose bagages à la Rockhal pour une escale très exclusive le 3 juillet prochain.

Evy Werber

Pour la première fois dans notre pays, la Rockhal présente une méga-giga-superstar: Stevie Wonder ! Rares en effet sont les artistes qui ont influencé la musique populaire comme l'a fait ce chanteur, compositeur, musicien et producteur américain.

On aime: un monstre sacré de la musique ! A ce jour, il a enchaîné 49 singles qui ont atteint le top 40, et 32 qui se sont placés n°1 ! Au risque d'être né sur Mars ou Vénus, on a tous dansé sur des hits tels que *Superstition, Part Time Lover* ou encore *I Just Called To Say I Love You*. C'est que Stevie Wonder a vendu plus de 100 millions d'albums dans le monde entier. Lors de sa tournée européenne, il ne se produira que dans quelques salles choisies, dont la Rockhal ! Il nous reste donc à souhaiter la bienvenue à cette véritable légende vivante. ■

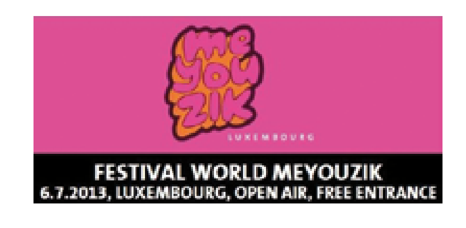
Stevie Wonder, à la Rockhal, 3 juillet, ouverture des portes: 19h, 89 euros, prévente en cours, www.rockhal.lu

Le monde est un village

Placé sous le signe des rencontres et de la tolérance, le Festival World MeYouZik défend la World music et renforce l'image de Luxembourg-ville, capitale multiculturelle et cosmopolite par excellence.

On y va pour voyager aux quatre coins de la planète, découvrir le brassage de musiques électro-acoustiques du monde, et retrouver le traditionnel village meYouvillage qui rassemble des associations actives dans divers projets de coopération et d'aide au développement. On aime ce festival gratuit et résolument festif, à la belle ouverture d'esprit.

On aime: Wilaya 49, la tête d'affiche, qui réunit trois continents, les Etats-Unis du MC Raashan Ahmad, l'Afrique du Nord de T.O.X. et la France méditerranéenne de Watcha Clan. Un groupe incroyable qui passe du hip hop urbain, à la balade en arabe en terminant par du rock électrisé, avec une aisance toute naturelle. ■



Festival World MeYouZik, 5 juillet, Luxembourg-ville, plein air, Place Guillaume II, Place Clairefontaine et rue du St. Esprit, gratuit.

On sort



Mike & The Mechanics

Un anniversaire **en grande pompe**

On connaît désormais l'affiche du Rock um Knuedler qui se déroulera le dimanche 6 juillet sur trois scènes du centre-ville de Luxembourg. Incontournable de la scène rock de notre pays, ce festival en plein air gratuit invite à fêter le 25e anniversaire de l'album culte des Mike & The Mechanics.

Evy Werber



C'est confirmé: la tête d'affiche du Rock um Knuedler est le groupe Mike & The Mechanics qui fêtera cet été le 25e anniversaire de la sortie de son album culte *Living Years*, par le biais d'une tournée transeuropéenne qui passera - tant mieux ! - par notre pays.

Incontournables, les Mike & The Mechanics ont tout bonnement marqué l'histoire du rock-pop britannique. On se souvient tous de ces tubes qui ont caracolé au sommet des charts: *Silent Running, All I Need Is A Miracle, Word Of Mouth, Another Cup Of Coffee* et *Over My Shoulder.* Autant de succès qui ont posé les jalons d'une incroyable carrière au cours de laquelle le groupe a écoulé plus de 10 millions d'albums.

Toujours plus festif

Chaque année, depuis 24 ans, le Rock um Knuedler attire plus de 15.000 aficionados de musique, venus écouter une véritable cascade de concerts pendant quelque 10 heures sur trois scènes ! Cette édition 2014 ne faisant que confirmer la bonne réputation du festival, événement ambitieux et généreux qui donne à voir et entendre (en plus de la tête d'affiche, bien évidemment) 17 groupes de pop-rock bien de chez nous: Guy Noel Band, Moonlight In The Desert, Open Seas, Vintage Gigolos, Surf Cowboys, Angel At My Table, Dreamcatcher, Impact Hour, Lost In Pain, Hoboken Division, Ice In My Eyes, All The Way Down, Rufus Ready, Birdbones, Luceed, Freshdax, Serge Tonnar et Versus You.

Une des nouveautés de cette année sera l'emplacement de trois scènes en plein air sur trois places différentes. La grande scène Lion Stage s'installera comme l'an dernier Place Guillaume II; la deuxième occupera la Place Clairefontaine; quant à la troisième scène, baptisée Holy Ghost Stage, elle sera déplacée dans la rue du Saint-Esprit, histoire de garantir une meilleure ambiance festivalière, rock et familiale à la fois, à travers la capitale. On vous y attend nombreux. ■

www.rockumknuedler.lu



JUIN

Lundi 16/06 à 19h

Conférences du Centre Hospitalier Kirchberg

Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kircherg
Thème(s): Nouveaux traitements pour les anévrismes de l'aorte: MFM et NELLIX
Orateur(s): Dr G. Schütz
Info: Valérie Duguet - ✆ 2468 – 2030
La conférence sera suivie d'un buffet dînatoire

Jeudi 19/06 de 17h à 18h30

Lecture series «Infection & Immunity»

Lieu: Amphithéâtre du CHL
Orateur(s): Pr A. Owen
Thème(s): Opportunities and challenges in development of solid drug nanoparticles for HIV treatment and prevention
Langue: Anglais
Info: florence.henry@crp-sante.lu - www.crp-sante.lu

Vendredi 20/06 de 9h à 11h

Workshop «Infection & Immunity»

Lieu: Mc Clintock Room - Bam 84 Val Fleuri - Luxembourg
Orateur(s): Pr A. Owen
Thème(s): Opportunities and challenges in development of solid drug nanoparticles for HIV treatment and prevention
Langue: Anglais
Info: florence.henry@crp-sante.lu - www.crp-sante.lu

Mercredi 25/06 de 17h à 18h30

Colloque médico-sportif d'Eich

Lieu: Salle de Conférence, Centre Médical de la Fondation Norbert Metz (5e ét.), 76 rue d'Eich, L-1460 Luxembourg
Orateur(s): Dr Sabine Lippacher
Thème(s): Patello-femoral Instability in Children
Organisateur: Académie luxembourgeoise de Médecine, de Kinésithérapie et des Sciences du Sport
Info: med.sport@chl.lu

Mercredi 25/06 à 19h

Conférences Groupe Ortholux HKB

Lieu: Amphithéâtre de l'Hôpital Kirchberg
Thème(s): Reconstruction du genou par métal poreux réhabilitable
Orateur(s): Dr Paul Devaquet
Organisation: Service de Chirurgie Orthopédique Traumatologique et Reconstructrice de l'Appareil Locomoteur
Info: Dr Pit Putzeys ✆ 2468 – 4300
La conférence sera suivie d'un buffet dînatoire.

Jeudi 26/06 de 17h à 18h15

Lecture Series «Cancer Research»

Lieu: Amphithéâtre du CHL
Orateur(s): Pr Evelin Schröck
Thème(s): «Genetic characterization of brain tumors towards individualized treatments of patients»
Langue: Anglais
Info: florence.henry@crp-sante.lu - www.crp-sante.lu

Jeudi 26/06 de 18h15 à 19h15

Workshop «Cancer Research»

Lieu: Amphithéâtre du CHL
Orateur(s): Pr Evelin Schröck
Thème(s): «Genetic characterization of brain tumors towards individualized treatments of patients»
Langue: Anglais
Info: florence.henry@crp-sante.lu - www.crp-sante.lu

Jeudi 26/06 à 19h

Club des neurosciences

Lieu: à préciser
Organisation: Staff neurologique CHEM
Info: www.neurologie.lu



SEPTEMBRE

Jeudi 18/09 de 17h à 18h30

Lecture series «Infection & Immunity»

Lieu: Amphithéâtre du CHL
Orateur(s): Pr E. Vivier
Thème(s): Natural Killer cells, Innate Lymphoid cells and Immunity
Langue: Anglais
Info: florence.henry@crp-sante.lu - www.crp-sante.lu

Vendredi 19/09 de 9h à 11h

Workshop «Infection & Immunity»

Lieu: Mc Clintock Room - Bam 84 Val Fleuri - Luxembourg
Orateur(s): Pr E. Vivier
Thème(s): Natural Killer cells, Innate Lymphoid cells and Immunity
Langue: Anglais
Info: florence.henry@crp-sante.lu - www.crp-sante.lu

Samedi 20/09 et dimanche 21/09, de 9h à 18h

Journées portes ouvertes luxembourgeoises

Lieu: BAM et Bâtiment Edison - CRP-Santé à Strassen
Orateur(s): Will be soon provided
Langue: English
Info: ronny.krings@crp-sante.lu



Mercredi 24/09 de 17h à 18h30

Colloque médico-sportif d'Eich

Lieu: Salle de Conférence, Centre Médical de la Fondation Norbert Metz (5e étage), 76 rue d'Eich, L-1460 Luxembourg
Orateur(s): Dr Heiner Baur
Thème(s): Sport Shoe Foot Orthoses – is it work to give'em a try ?
Organisateur: Académie luxembourgeoise de Médecine, de Kinésithérapie et des Sciences du Sport
Info: med.sport@chl.lu

Jeudi 25/09 de 17h à 18h15

Lecture Series «Cancer Research»

Lieu: Amphithéâtre du CHL
Orateur(s): Pr Valeria Poli
Thème(s): «STAT3 and cancer: how many activities for a single protein?»
Langue: Anglais
Info: florence.henry@crp-sante.lu - www.crp-sante.lu

Jeudi 25/09 de 18h15 à 19h15

Workshop «Cancer Research»

Lieu: Amphithéâtre du CHL
Orateur(s): Pr Valeria Poli
Thème(s): «STAT3 and cancer: how many activities for a single protein?»
Langue: Anglais
Info: florence.henry@crp-sante.lu - www.crp-sante.lu

Jeudi 25/09 à 19h

Société luxembourgeoise de Neurologie

Lieu: à déterminer
Orateur(s): Mme Quinette Peggy – INSERM (neuropsychologie et neuroanatomie de la mémoire humaine)
Thème(s): Les questions sur l'ictus amnésique idiopathique
Info: www.neurologie.lu

OCTOBRE

Jeudi 16/10 de 17h à 18h15

Lecture Series «Cancer Research»

Lieu: Amphithéâtre du CHL
Orateur(s): Pr Joerg Hoheisel
Thème(s): «Personalised proteomics by means of individualised protein microarrays»
Langue: Anglais
Info: florence.henry@crp-sante.lu - www.crp-sante.lu

Jeudi 16/10 de 18h15 à 19h15

Workshop «Cancer Research»

Lieu: Amphithéâtre du CHL
Orateur(s): Pr Joerg Hoheisel
Thème(s): «Personalised proteomics by means of individualised protein microarrays»
Langue: Anglais
Info: florence.henry@crp-sante.lu - www.crp-sante.lu

6e Journée de la Recherche Clinique

Mercredi 22/10 de 9h à 18h

Lieu: Novotel Kirchberg
Langue: Anglais
Info: Dr Anna Chioti
Contact: ronny.krings@crp-sante.lu

EN PARTENARIAT AVEC:
Semper LUXEMBOURG – Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens



Jeudi 23/10 de 17h à 18h30

Lecture series «Infection & Immunity»

Lieu: Amphithéâtre du CHL
Orateur(s): Pr M.J. Rybak
Thème(s): Use and Rationale Behind Combination Therapy for MRSA Infections
Langue: Anglais
Info: florence.henry@crp-sante.lu - www.crp-sante.lu



CETTE RUBRIQUE EST LA VÔTRE

Cette rubrique est ouverte aux réunions médicales organisées au Grand-Duché et/ou par des organisateurs luxembourgeois. Vous avez un événement, un symposium ou une conférence à annoncer ?
Envoyez toutes les informations sans plus attendre à Françoise. **agenda@dsb.lu**



LUTTONS CONTRE L'ARTHROSE



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT :** Xarelto 10 mg comprimés pelliculés ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient : *Xarelto 10 mg :* 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée). *Xarelto 15 mg :* 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée). *Xarelto 20 mg :* 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé pelliculé (comprimé). *Xarelto 10 mg :* comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. *Xarelto 15 mg :* comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. *Xarelto 20 mg :* comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** *Xarelto 10 mg :* prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). *Xarelto 15 et 20 mg :* prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires(EP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). **Posologie et mode d'administration :** *Posologie Xarelto 10 mg :* la dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. *Posologie Xarelto 15 et 20 mg : Prévention des AVC et des embolies systémiques :* la dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP :* la dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. Posologie jours 1-21: 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg); posologie jour 22 et suivants : 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg)). La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto : Xarelto 10 mg :* Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. *Xarelto 15 mg et 20 mg :* chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (l'INR) est ≤ 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives : Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. *Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK) : Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto. *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto : Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, le traitement par Xarelto doit être débuté 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). *Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux : Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. *Populations particulières : Insuffisance rénale : Xarelto 10 mg :* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). *Xarelto 15 mg et 20 mg :* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes : - Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). *Insuffisance hépatique : Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. *Personnes âgées, poids et sexe : Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* aucun ajustement posologique. *Population pédiatrique : Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* la sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. *Mode d'administration :* voie orale. *Xarelto 10 mg :* Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas. . Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. *Xarelto 15 mg et 20 mg :* Les comprimés doivent être pris au cours des repas Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale. **Contre-indications :** *Xarelto 10 - 15 mg et 20 mg :* hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, , dabigatran, etexilate, apixaban etc) sauf en cas de relais par Xarelto ou inversement (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. Grossesse et allaitement. **Effets indésirables :** *Xarelto 10 mg – 15 mg – 20 mg : Résumé du profil de sécurité :* la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban). *Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou* (6097 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). *Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aigüe* (3997 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). *Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récidives* (4556 patients) : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1–21), 20 mg (jour 22 et suivants) (durée maximale du traitement 21 mois). *Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire* (7750 patients) : dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). *Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA* (10225 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents (≥ 4 %) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %). Au total, des évènements indésirables survenus au cours du traitement ont été rapportés chez environ 67% des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des évènements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22% des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aigüe, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6% des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1% des patients respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2% des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des événements athérothrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patients-années. Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent ≥ 1/100, <1/10; peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100; rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000; très rare < 1/10000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. *Affections hématologiques et du système lymphatique :* anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire)A (peu fréquent). *Affections du système immunitaire :* réaction allergique, dermatite allergique (peu fréquent). *Affections du système nerveux :* Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent); hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope (peu fréquent). *Affections oculaires :* hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). *Affections cardiaques :* tachycardie (peu fréquent). *Affections vasculaires :* hypotension, hématomes (fréquent). *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* epistaxis; hémoptysie (fréquent). *Affections gastro-intestinales :* Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[A], diarrhée, vomissements[A] (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent). *Affections hépatobiliaires :* anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent); ictère (rare). *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent); urticaire (peu fréquent). *Affections musculo-squelettiques et systémiques :* douleur des extrémités[A] (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). *Affections du rein et des voies urinaires :* hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[B]); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)[A] (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* fièvre[A], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localisé[A] (rare). *Investigations :* élévation des transaminases (fréquent); élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[A], élévation de la LDH[A], de la lipase[A], de l'amylase[A], des y-GT[A] (peu fréquent); élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare). *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :* hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintante[A] (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire[C] (rare). A : effets observés dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). *Description de certains effets indésirables :* en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et le niveau de gravité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anti-coagulant. *Observations post-commercialisation :* Des cas d'angioedème et d'œdème allergique ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée. Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100). *Déclaration des effets indésirables suspectés :* La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles - Site internet : www.afmps.be - e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg :** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny – Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmaciemedicament/index.html **DELIVRANCE :** sur ordonnance médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Xarelto 10 mg : EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022; Xarelto 15 mg : EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023; Xarelto 20 mg : EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 04/2014. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu L.BE.05.2014.1775

1. Patel M et al, NJEM 2011;365(10):883-891 2. Eriksson BI et al., Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement; J bone Joint Surg (BR) 2009;91-B:636-44
3. EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. NJEM 2010;Vol 363,Nr 26;2499-2510 4. RCP Xarelto®









BIBE 12 12 567

